

Aus der

Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten

Universitätsklinikum des Saarlandes

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Danilo Fliser

**ERMÖGLICHT DIE GLEICHZEITIGE BESTIMMUNG RENALER
UND LIENALER WIDERSTANDSINDICES EINE SELEKTIVE
BEURTEILUNG DER CHRONISCHEN NIERENSCHÄDIGUNG?**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

2011

vorgelegt von Esther Herath

geboren am 20. Juli 1983 in Kassel

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
1 Zusammenfassung / Summary.....	1
1.1 Zusammenfassung.....	1
1.2 Summary	3
2 Einleitung	5
2.1 Renale Dysfunktion und chronische Nierenerkrankung	5
2.1.1 Progression der chronischen Niereninsuffizienz.....	8
2.2 Duplexsonographie: Verfahren und Einsatz in der Medizin	10
2.2.1 Physikalische Grundlagen	10
2.2.2 Widerstandsindices.....	11
2.2.3 Widerstandsindices als Prognosemarker.....	12
2.3 Arbeitshypothesen.....	14
3 Material und Methoden	15
3.1 Studienkohorte	15
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	15
3.2 Studienablauf.....	16
3.2.1 Sonographie von Nieren und Milz.....	16
3.2.2 Messung der Intima-Media-Dicke der Aa. carotides	18
3.2.3 Prüfung der Ausschlusskriterien	19
3.2.4 Blut- und Urindiagnostik.....	20
3.2.5 Anthropometrische Daten	20
3.2.6 Kardiovaskuläres Risikoprofil und Komorbidität.....	21
3.2.7 Datenanalyse	23
4 Ergebnisse	24
4.1 Patientencharakteristika	24
4.1.1 Nephrologisches Profil	24
4.1.2 Kardiovaskuläre Komorbidität	25

4.2	Verteilung der Widerstandsindices	27
4.3	Widerstandsindices und kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	29
4.4	Widerstandsindices und Intima–Media–Dicke	34
4.5	Widerstandsindices und Nierenfunktion	36
4.6	Multiple Regressionsanalyse	39
5	Diskussion.....	42
5.1	Physiologische Einflussfaktoren auf renale Widerstandsindices	43
5.2	Widerstandsindices der Milz	44
5.3	Widerstandsindices und kardiovaskuläres Risikoprofil	45
5.4	Widerstandsindices und Intima-Media-Dicke	47
5.5	Widerstandsindices und Nierenfunktion	48
5.6	Schlussfolgerung und Ausblick	51
6	Literaturverzeichnis	52
7	Publikation und Dank	61
8	Lebenslauf.....	63
9	Anhang	64
9.1	Abkürzungsverzeichnis.....	64
9.2	Abbildungsverzeichnis.....	67
9.3	Tabellenverzeichnis	69
9.4	Fragebogen	70

1 Zusammenfassung / Summary

1.1 Zusammenfassung

Ermöglicht die gleichzeitige Bestimmung lienaler und renaler Widerstandsindices eine selektive Beurteilung der chronischen Nierenschädigung?

Hintergrund

Die intrarenalen Widerstandsindices („resistive indices“, RI) werden als Prognosemarker für das Voranschreiten der chronischen Nierenerkrankung („chronic kidney disease“, CKD) diskutiert. Allerdings lassen sich lokal - renale Auswirkungen der Nierenerkrankung auf den RI von Einflüssen systemischer atherosklerotischer Gefäßschädigungen nicht zuverlässig differenzieren. Hieraus entstand die Idee, die intrarenalen Widerstandsindices („RI Niere“) mit Hilfe der Widerstandsindices eines weiteren intraabdominellen parenchymatösen Organs, der Milz („RI Milz“), zu korrigieren, um systemisch - vaskuläre Einflussfaktoren zu minimieren. Nachdem die Praktikabilität dieses Vorgehens zuvor von unserer Arbeitsgruppe an einem nierengesunden Kollektiv validiert wurde, soll die vorliegende Arbeit klären, ob die Subtraktion der lienalen Widerstandsindices von den renalen RI („Differences of resistive indices in spleen and kidney“, DI-RISK) eine spezifischere duplexsonografische Beurteilung renaler Schädigungen erlaubt.

Methoden

Im Rahmen einer Querschnittsstudie wurden bei 132 Probanden in den CKD Stadien K/DOQI 1 – 5 duplexsonographisch die Resistive Indices in drei Interlobararterien in Ober-, Mittel- und Unterpole beider Nieren sowie die Resistive Indices in drei Segmentästen der A. lienalis erfasst. Die DI-RISK wurde als Differenz von RI Niere und RI Milz errechnet. Als Marker der subklinischen Atherosklerose wurde die Intima Media Dicke (IMT) der Aa. carotides communes gemessen. Weiterhin wurden klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren erhoben.

Ergebnisse

Renale und lienale Widerstandsindices korrelieren signifikant mit der IMT (RI Niere $r=0,50$ [$p<0.001$],

RI Milz $r=0,46$ [$p<0,001$]), dem Patientenalter (RI Nieren $r=0,55$ [$p<0,001$], RI Milz $r=0,55$ [$p<0,001$]) und dem Pulsdruck (RI Nieren: $r=0,42$ [$p<0,001$], RI Milz: $r=0,50$ [$p<0,001$]). Hingegen findet sich bei der DI-RISK keine Assoziation mit der IMT ($r=0,16$ [$p=0,10$]), dem Lebensalter ($r=0,07$ [$p=0,41$]) und dem Pulsdruck (DI-RISK: $r=-0,07$ [$p=0,44$]). Die errechnete glomeruläre Filtrationsrate korreliert mit den renalen Widerstandsindices ($r=-0,41$ [$p<0,001$]) und bleibt auch mit der DI-RISK ($r=-0,32$ [$p<0,001$]) signifikant assoziiert.

Schlussfolgerung

Zunächst konnte erneut gezeigt werden, dass renale Widerstandsindices in einem Kollektiv chronisch nierenkranker Patienten mit systemisch - vaskulären Veränderungen und etablierten Risikomarkern assoziiert sind und somit keine selektive Beurteilung der renalen Schädigung erlauben. Weiterhin konnte die Hypothese bestätigt werden, dass die lienalen und renalen RI gleichermaßen mit systemischen Gefäßveränderungen und Risikofaktoren assoziiert sind, während durch Berechnung der DI-RISK eine spezifischere Assoziation duplexsonographischer Marker mit lokal-renalen Schädigungen resultiert.

In der longitudinalen Weiterbeobachtung der Patienten soll überprüft werden, ob sich die DI-RISK gegenüber den renalen Widerstandsindices für die Vorhersage des Voranschreitens der chronischen Nierenerkrankung als überlegen erweisen wird.

1.2 Summary

Does the measurement of spleen and kidney resistive indices allow a selective assessment of chronic kidney injury?

Background

Ultrasound renal resistance indices („resistive indices“, RI) are suggested to be prognostic markers for progression of chronic kidney disease (CKD). However, renal resistance indices reflect local renal damage as well as systemic vascular disease. A more specific assessment of intrarenal damage may be achieved by adjusting renal resistance indices for resistance indices measured in arteries of non-renal organs, such as the spleen. After this method has been established in a cohort of subjects with intact renal function by our study group the present study intends to test the hypothesis that calculating the difference of resistive indices in spleen and kidney (DI-RISK) allows a more specific assessment of renal damage

Methods

In a cross sectional study, resistive indices (RI) of the spleen and the kidney were assessed in 132 patients with chronic kidney disease stage K/DOQI 1-5. RI were measured in three interlobar arteries of the upper-, middle and lower pole of both kidneys and three segmental arteries of the splenic artery. The DI-RISK was calculated by subtracting RI spleen from RI kidney. Intima-media-thickness (IMT) of the common carotid arteries was measured for assessment of subclinical atherosclerosis. Furthermore, risk factors for cardiovascular diseases were assessed.

Results

The resistive indices of spleen and kidney are correlated with IMT measurements (RI kidney $r=0.50$ [$p<0.001$], RI spleen $r=0.46$ [$p<0.001$]), age (RI kidney $r=0.55$ [$p<0.001$], RI spleen $r=0.55$ [$p<0.001$]) and pulse pressure (RI kidney $r=0.42$ [$p<0.001$], RI spleen $r=0.50$ [$p<0.001$]). In contrast, there is no correlation between the DI-RISK and IMT ($r=0.16$ [$p=0.10$]), age ($r=0.07$ [$p=0.41$]) and pulse pressure ($r=-0.07$ [$p=0.44$]). Estimated glomerular filtration rate is correlated with the resistive index of the kidney ($r=-0.41$ [$p<0.001$]) as well as with the DI-RISK ($r=-0.32$ [$p<0.001$]).

Conclusion

First, the results of this study confirmed earlier data demonstrating that renal resistive indices (RI) do not selectively reflect renal damage alone but rather mirror systemic vascular damage and cardiovascular risk factors. Secondly the study confirms the hypothesis that renal and splenic RI are equally associated with systemic vascular damage and cardiovascular risk factors whereas the difference of both (DI-RISK) is a specific ultrasound marker which selectively reflects local damage in the kidney.

Longitudinal follow-up of the study participants will answer the question whether DI-RISK measurements are better predictors of chronic kidney disease progression than renal resistive indices alone.

2 Einleitung

2.1 Renale Dysfunktion und chronische Nierenerkrankung

Die chronische Nierenerkrankung („chronic kidney disease“, CKD) stellt weltweit ein rasch wachsendes Gesundheitsproblem dar. Die CKD-assoziierte Morbidität und schlechte Langzeitprognose erzeugen einen hohen Leidensdruck bei den betroffenen Patienten und verursachen immense Kosten für das Gesundheitssystem (Collins, A. J. et al. 2010).

Eine chronische Nierenerkrankung ist definiert als jegliche Art von Nierenschädigung respektive Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR), die über einen Zeitraum von mindestens 3 Monate persistiert (K/DOQI 2002).

Häufigste Ursache der CKD ist die diabetische Nephropathie, die Nephrosklerose durch langjährige Hypertonie tritt vor allem bei älteren Patienten auf. Weitere wichtige Risikofaktoren sind Autoimmunerkrankungen, erbliche Zystenerkrankungen und Fehlbildungen des Urogenitaltraktes. (vgl. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition). Man weiß, dass eine Vielzahl an pathophysiologischen Mechanismen das Auftreten einer initiale Nierenschädigung herbeiführen z.B. entzündliche, toxische, obstruktive, stoffwechselbedingte oder vaskuläre Prozesse (Brenner, B. M. et al. 1982). Als Ursachen für die daraufhin einsetzende Progredienz der Nierenerkrankung gelten eine konsekutive Aktivierung oxidativer und inflammatorischer Mediatoren und eine Stimulierung des Renin–Angiotensin–Aldosteron Systems und des sympathischen Nervensystems. Kurzfristig kann dies zu Hypertrophie und Hyperfiltration führen, mittel- bis langfristig werden zusätzlich irreversible Organschäden verursacht. Die Stadieneinteilung chronischer Nierenfunktionsstörungen orientiert sich an der errechneten glomerulären Filtrationsrate und erfolgt nach der weitestgehend akzeptierten Klassifikation der „Kidney Disease Outcomes Quality Initiative“ (KDOQI) der „National Kidney Foundation“ (Tab. 1)

KDOQI Stadium	eGFR (ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche)
1	≥90
2	60-89
3	30-59
4	15-29
5	<15

Tab. 1: KDOQI-Stadien der chronischen Nierenerkrankung (K/DOQI 2002)

Die manifeste Organinsuffizienz tritt bei dieser Einteilung erst ab dem Stadium 3 auf, so dass für die Diagnosestellung der KDOQI Stadien 1 und 2 andere bildmorphologische, laborchemische oder histopathologische Befunde, die eine Nierenschädigung definieren, herangezogen werden müssen.

Zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate wird meistens die MDRD Formel herangezogen, die es ermöglicht, den Einfluss der individuellen Muskelmasse auf den Serum-Kreatininwert durch Einbezug von Alter, Geschlecht und Ethnizität in der Berechnung weitgehend auszugleichen.

$$\text{GFR[ml/min/1,73m}^2 \text{ Körperoberfläche]} = 175 \times (\text{S}_{\text{Krea}})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203}$$

$$\times 1,212 \text{ (bei Afroamerikanern)} \times 0,742 \text{ (bei Frauen)}$$

Formel 1: „four variable equation“ nach Levey (Levey, A. S. et al. 2007). S_{Krea} = Serum – Kreatinin – Konzentration (mg/dl), Alter in Jahren.

Normwerte der GFR liegen bei jungen gesunden Erwachsenen zwischen 120–130 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche. Mit zunehmendem Alter nimmt die GFR sukzessiv um durchschnittlich 10 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche je Lebensdekade ab.

Selbst bei Verwendung der MDRD Formel lassen sich geringgradige Einschränkungen der Nierenfunktion nicht ausreichend diagnostizieren. Für eine frühzeitigere Detektion von

Nierenschädigungen kann die Messung der Albuminausscheidung im Urin herangezogen werden, welche aus dem Spontanurin als Verhältnis von Albumin/Kreatinin quantifiziert werden kann (Lambers Heerspink, H. J. et al. 2008).

Albumin:Kreatinin Ratio (mg/g) in Urin	
Normoalbuminurie:	m <17 w <25
Mikroalbuminurie:	m 17-250 w 25-355
Makroalbuminurie:	m >250 w >355

Tab. 2: Grenzwerte für Normo-, Mikro-, und Makroalbuminurie in mg/g. m=männlich, w=weiblich (KDOQI)

Dieses Verfahren ist praktikabler als die Bestimmung des Albumins in 24 - Stunden – Sammelurin und bringt nahezu gleichwertige Ergebnisse.

Die Nieren erfüllen lebensnotwendige endokrine und exkretorische Aufgaben im menschlichen Organismus. In den KDOQI Stadien 1-2 treten in der Regel noch keine Symptome auf, die mit der abnehmenden GFR assoziiert sind. Es überwiegen die Symptome der Grunderkrankung. Mit Voranschreiten der Erkrankung macht sich der renale Funktionsverlust zunehmend bemerkbar. In vielen Fällen leiden die Patienten an Ödemen und arterieller Hypertonie als Manifestation der Hypervolämie sowie an Folgen der Elektrolyt- und Säure –Basen Dysregulation. Weiterhin treten Anämie in Folge mangelnder renaler Erythropoetinsynthese mit Leistungsminderung, Störungen des Calcium–Phosphat–Vitamin–D–Stoffwechsels, Appetitlosigkeit und Übelkeit auf. Letztendlich mündet dieser Prozess im Urämischen Syndrom, das unbehandelt letal verläuft.

Die wichtigste Komplikation für CKD Patienten in allen Stadien ist hingegen das beschleunigte Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Im Vergleich zu nierengesunden Menschen gleichen Alters und Geschlechts besteht ein vielfach erhöhtes Risiko (Anavekar, N. S. et al. 2004, Go, A. S. et al. 2004, Hemmelgarn, B. R. et al. 2010, Ronco, C. et al. 2008). Die frühzeitige Diagnose einer CKD und die Abklärung therapeutischer Optionen dienen somit direkt der Prävention vor Myokardinfarkt,

zerebralem Insult und Herzinsuffizienz.

2.1.1 Progression der chronischen Niereninsuffizienz

Die Progression einer CKD ist definiert als stetige Abnahme der Nierenfunktion (eGFR) oder Einsetzen eines Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (Hämodialyse, Peritonealdialyse, allogene Nierentransplantation) (K/DOQI 2002). Die glomeruläre Filtrationsrate bei CKD Patienten nimmt unabhängig von deren Ausgangshöhe durchschnittlich um 4 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche/Jahr ab; jedoch unterliegt dieser Prozess hohen interindividuellen, aber geringen intraindividuellen Schwankungen.

Die Abschätzung der individuellen Progredienz ist daher eine zentrale nephrologische Fragestellung mit großer Bedeutung für die Lebensplanung jedes einzelnen Patienten. Es gelang es bislang nicht, einen isolierten klinischen oder laborchemischen Marker für die Abschätzung des Krankheitsverlaufs zu etablieren, obwohl bereits zahlreiche Progressionsfaktoren definiert werden konnten:

So ist die Progredienz der chronischen Nierenerkrankung abhängig von der nephrologischen Grunderkrankung. Rasch verläuft diese in der Regel bei diabetischer Nephropathie, glomerulären Erkrankungen und polycystischer Nierenerkrankung (ADKPD), im Vergleich zu tubulointerstitiellen Erkrankungen oder vaskulärer Nephrosklerose. Viele Studien beschäftigten sich mit der Fragestellung, welche weiteren Parameter Einfluss auf das Voranschreiten der CKD nehmen, und identifizierten folgende Risikofaktoren:

- **Proteinurie**
- **niedriges Serum–Albumin**
- **arterielle Hypertonie**
- **inadäquat diabetische Stoffwechselkontrolle**
- **Nikotinabusus**
- **Dyslipidämie**
- **Anämie**

Zwar kommen die einzelnen epidemiologischen Studien bezüglich dieser Risikofaktoren zu teilweise widersprüchlichen Befunden, wie in Metaanalysen der KDOQI Guidelines zusammengestellt (K/DOQI 2002). Dennoch leiten sich aus dieser Aufzählung mögliche therapeutische Strategien ab, um den Progress der Erkrankung abzuschwächen bzw. idealer Weise aufzuhalten. Behandlungsleitlinien für CKD Patienten sehen entsprechende Therapieziele vor: antihypertensive Therapie mit Zielblutdruckwerten $<130/80$ mmHg und medikamentöse Inhibition des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mittels renoprotektiven ACE-Hemmern oder AT_1 -Antagonisten zur Verminderung der intraglomerulären Hyperfiltration und der Proteinurie und strenge Blutzuckereinstellung mit HbA_{1c} -Werten $<7\%$, deren Wirksamkeit allerdings nicht in adäquaten randomisierten Studien überprüft wurde. Als wirkungslos zur Progressionshemmung erwiesen sich in randomisierten Studien Maßnahmen zur diätätischen Proteinrestriktion (<http://www.kidney.org/PROFESSIONALS/kdoqi/guidelines.cfm>), zur Therapie der renalen Anämie (Drueke, T. B. et al. 2006, Singh, A. K. et al. 2006) und der Hypercholesterinämie (Baigent, C. et al. 2011).

Vor dem Hintergrund kontroverser Arbeiten zu diversen klinischen Progressionsfaktoren der chronischen Nierenerkrankung stießen im letzten Jahrzehnt mehrere Arbeiten auf großes nephrologisches Interesse, welche einen einzelnen sonographischen renalen Marker – den Widerstandsindex („Resistive Index“, RI) – als zentralen und unabhängigen Progressionsfaktor postulierten.

2.2 Duplexsonographie: Verfahren und Einsatz in der Medizin

Im klinischen Alltag zählt der Ultraschall heute als nicht-invasives, kostengünstiges Verfahren zum Standard in der Bildgebung und kommt in nahezu allen Disziplinen zum Einsatz.

2.2.1 Physikalische Grundlagen

Neben der morphologischen Darstellung von Körpergeweben im Helligkeits-Modus („Brightness-Mode; B-Mode“) kann mittels farbkodierter Duplexsonographie (FKDS) der intravasale Blutfluss und dessen Strömungsrichtung und –geschwindigkeit detektiert werden. Hierfür macht man sich den Doppler–Effekt (benannt nach Christian Johann Doppler, Physiker und Mathematiker, 1803–1853) zu Nutze: Vom Schallkopf gesandte Ultraschallwellen treffen auf Erythrozyten, die als Streukörper fungieren und sich mit konstanter Geschwindigkeit auf den Schallimpuls zu bzw. von ihm weg bewegen. Abhängig davon wird die bekannte Schallfrequenz zu höheren (Streukörper bewegt sich in Richtung Schallkopf) oder zu niedrigeren (Streukörper entfernt sich von Schallkopf) Frequenzen verschoben. Die Doppler–Frequenzverschiebung kann positive und negative Werte annehmen und lässt sich anhand folgender Formel berechnen:

$$\Delta f = 2 \times f/c \times v \times \cos \alpha$$

Formel 2: Doppler-Formel

In die Berechnung der Frequenzverschiebung Δf fließen die gesendete Schallwellenfrequenz f ; die Schallgeschwindigkeit c (in Körpergewebe ~ 1500 m/s); die Blutflussgeschwindigkeit v sowie der Winkel α , indem die Schallwellen auf die Gefäßachse treffen, ein. Die Multiplikation mit dem Faktor 2 berücksichtigt, dass das Echosignal zweimalig - bei Aussendung und Empfang - vom piezoelektrischen Element im Schallkopf detektiert wird.

Durch Kenntnis der übrigen Variablen lässt sich die Doppler – Formel nach der Unbekannten v umstellen und die Blutflussgeschwindigkeit berechnen. In der FKDS wird nun der in Graustufen kodierte B–Bildmodus für die anatomische Übersicht mit dem Dopplerverfahren, dessen

Messergebnisse farbig kodiert werden, sinnvoll verknüpft (vgl. Kubale, Stiegler in „Farbkodierte Duplexsonographie“; Thieme 2002).

2.2.2 Widerstandsindices

Um quantitative Aussagen über das Strömungsverhalten des arteriellen Blutes zu machen, kann man verschiedene Indices berechnen. Gemeinsam ist diesen, dass sie unabhängig vom Einsendewinkel der Schallwellen sind und aus systolischen und diastolischen Flussgeschwindigkeiten ermittelt werden. Im klinischen Alltag hat sich vor allem der Resistive Index (RI) nach Pourcelot durchgesetzt. Der RI ist dimensionslos und kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen.

$$RI = (v_{\max \text{ systolisch}} - v_{\max \text{ enddiastolisch}}) / v_{\max \text{ systolisch}} * 100$$

Formel 3: Berechnung des Resistive Index (RI) mittels maximalen systolischen und enddiastolischen Blutflussgeschwindigkeiten (v)

Die folgende Abbildung demonstriert schematisch die intravasale RI Messung:

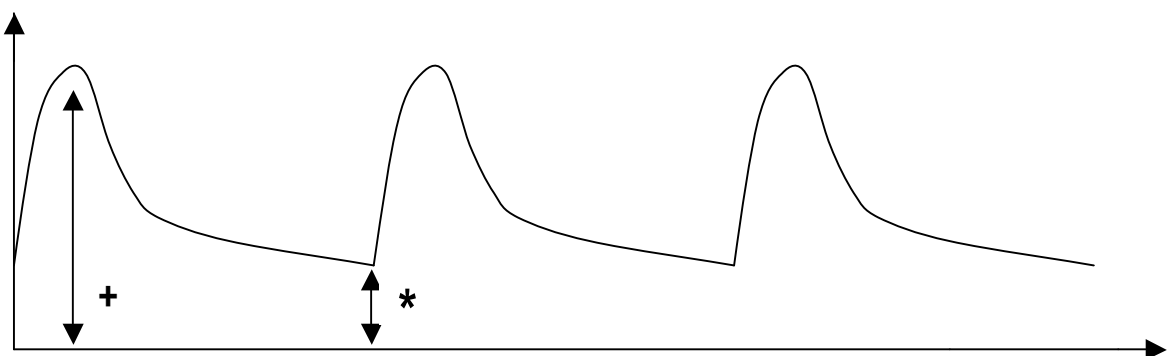


Abb. 1: Exemplarisches Schema von dopplersonographischen Flusskurven. Die Abszisse steht für die Zeit, die Ordinate für die Blutflussgeschwindigkeit, die beiden Pfeile bemessen die maximale systolische (+) bzw. enddiastolische (*) Geschwindigkeit während eines Herzzyklus

Je höher die Flussgeschwindigkeit während der Diastole im Verhältnis zur systolischen Flussgeschwindigkeit ist, desto geringere Werte nimmt der RI an. Aufgrund des spezifischen Perfusionsverhaltens verschiedener Organe im menschlichen Körper ergeben je nach untersuchter Arterie sich charakteristische Flusskurvenprofile. Abweichungen in diesen Flussprofilen lassen Rückschlüsse auf vor- bzw. nachgeschaltete Pathologien oder Gefäßanomalien zu.

2.2.3 Widerstandsindices als Prognosemarker

In der Nephrologie nahm die Bestimmung der Widerstandsindices zunächst in der Diagnostik von Nierenarterienstenosen eine Vorreiterrolle ein. Der Nachweis einer Differenz der renalen Widerstandsindices im Seitenvergleich in Kombination mit der Bestimmung der Flussgeschwindigkeit in den abgangsnahen Aa. renalis eignet sich zur Detektion einer hämodynamisch relevanten Nierenarterienstenosen (Krumme, B. et al. 1996, Radermacher, J. et al. 2000). Widersprüchlich ist die Datenlage zum Einsatz der Widerstandsindices als Prädiktoren des therapeutischen Erfolges einer Revaskularisierung bei Nierenarterienstenose (Radermacher, J. et al. 2001, Zeller, T. et al. 2003).

Inwieweit renale Widerstandsindices zur Abschätzung der Progression der chronischen Nierenerkrankung bedeutsam sind, wird ebenso kontrovers diskutiert. So berichteten Radermacher und Mitarbeiter (Radermacher, J. et al. 2002) über 162 CKD Patienten, bei denen ein $RI > 80$ unabhängiger Prädiktor des kombinierten renalen Endpunktes (Verminderung der Kreatinin-Clearance um mindestens 50%, Dialysepflichtigkeit, Tod) war. Andere, meist kleinere Kohortenstudien bestätigten die Ergebnisse von Radermacher et al (Ikee, R. et al. 2005, Parolini, C. et al. 2009, Petersen, L. J. et al. 1997, Splendiani, G. et al. 2002).

Jedoch stehen diesem Erkenntnisse und Meinungen gegenüber, welche die spezifische Aussagekraft der renalen Widerstandsindices für die Bewertung des Organzustandes in Frage stellen. So existieren zum Einen wichtige extrarenale physiologische Einflussgrößen auf die renalen RI: das Alter, die Herzfrequenz und der Pulsdruck (Schwerk, W. B. et al. 1993, Terry, J. D. et al. 1992).

Darüber hinaus belegen Arbeiten unserer (Gerhart, M. K. et al. 2009, Heine, G. H. et al. 2005, Heine, G. H. et al. 2007) und anderer (Derchi, L. E. et al. 2005, Pontremoli, R. et al. 1999, Schwenger, V. et

al. 2006, Tedesco, M. A. et al. 2007) Arbeitsgruppen, dass in Kollektiven nierengesunder, nierenkranker und nierentransplanterter Patienten die Widerstandsindices in hohem Maße mit systemischen, atherosklerotischen Gefäßveränderungen korrelieren. Es wird deutlich, dass der in der Literatur beschriebene prädiktive Wert der Widerstandsindices bei nierenkranken Menschen nicht losgelöst von multiplen gesamtsystemischen Faktoren betrachtet werden kann.

In unserer Arbeitsgruppe entstand daher die Idee, die renalen Widerstandsindices, mit Widerstandsindices eines weiteren Organs zu verrechnen, um systemische Einflussgrößen möglichst zu nivellieren. Vorarbeiten zu dieser Arbeit etablierten die Methode der parallelen Messung von Widerstandsindices in Nieren und Milz und deren rechnerische Differenzbildung in einem nierengesunden Kollektiv. Die Milz als Vergleichsorgan wurde aufgrund des vergleichbaren anatomischen Aufbaus, ähnlicher Perfusionsverhältnisse mit singulärer arterieller Blutzufuhr, und guter sonographischer Erreichbarkeit gewählt. Es konnte aufgezeigt werden, dass im nierengesunden Kollektiv die RI der Nieren und der Milz sowohl miteinander, als auch mit Markern atheromatöser Gefäßschädigungen korrelieren. Nach Subtraktion der lienalen von den renalen RI („**D**ifferences of **R**esistive **I**ndices in **S**pleen and **K**idney“; DI-RISK), zeigte sich keine Korrelation mehr mit der Intima-Media-Dicke („Intima Media Thickness“, IMT) als Marker systemischer Gefäßschädigungen (Dissertation O. Grün, Universität des Saarlandes 2009).

Auf diesen Aussagen baut die vorliegende Arbeit auf, um das beschriebene Verfahren erstmals auf seine Gültigkeit und Aussagekraft bei einem chronisch nierenkranken Patientenkollektiv zu testen.

2.3 Arbeitshypothesen

- Hypothese 1: Renale und lienale Widerstandsindices korrelieren bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung mit extrarenalen Einflussfaktoren wie Lebensalter, Pulsdruck und Markern der systemischen Atherosklerose.
- Hypothese 2: Renale, nicht jedoch lienale, Widerstandsindices korrelieren mit der Nierenfunktion (eGFR).
- Hypothese 3: Die Differenz der renalen und lienalen Widerstandsindices („Differences of Resistive Indices in Spleen and Kidney“ DI-RISK) ist daher spezifisch mit der Nierenfunktion (eGFR), nicht jedoch mit extrarenalen Einflussfaktoren assoziiert.

3 Material und Methoden

3.1 Studienkohorte

Während eines 12-monatigen Studienzeitraums von März 2008 bis Februar 2009 rekrutierten wir in der nephrologischen Ambulanz der Klinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums des Saarlandes 132 Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung. Am Tag vor der Untersuchung wurden die Patienten telefonisch kontaktiert, über den Ablauf informiert und über die Ziele unserer Untersuchung aufgeklärt. Alle Patienten gaben vor Untersuchungsbeginn ihr Einverständnis. Das Untersuchungsprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Kriterien für einen Studieneinschluss definierten wir wie folgt:

- Lebensalter ≥ 18 Jahre
- Chronische Nierenerkrankung KDOQI 1-5
- Informierte Einwilligung

Zum Ausschluss führten folgende Kriterien:

- Vorhofflimmern
- Flussbeschleunigung im Truncus coeliacus ≥ 2 m/s (nüchtern) ≥ 3 m/s (postprandial)
- Flussbeschleunigung in einer Nierenarterie ≥ 2 m/s
- Pfortaderbreite ≥ 15 mm
- Harnstau $> 2^\circ$
- Splenomegalie
- akutes Nierenversagen (Zunahme des Serum-Kreatinins um $\geq 50\%$ innerhalb der letzten 4 Wochen)

3.2 Studienablauf

3.2.1 Sonographie von Nieren und Milz

Nach Eintreffen des Patienten morgens in der nephrologischen Ambulanz wurde mit der Ultraschalluntersuchung begonnen. Wir arbeiteten bei allen Studienteilnehmern mit dem Ultraschallgerät der Klinik für Innere Medizin IV (Acuson Sequoia, Siemens, Deutschland). Für die Erhebung der Parameter in Nieren und Milz sonographierten wir mit einem Linearschallkopf, 4V1, mit einer Frequenz von 4 MHz. Zunächst wurden am Patienten in Rückenlage die Nieren von dorso-lateral aufgesucht, morphologisch beurteilt und in allen drei Dimensionen vermessen. Konnten Gewebspathologien und höhergradiger Harnstau ausgeschlossen werden, wurden im Farbduplexmodus die Nierengefäße visualisiert. Zum Aufsuchen der Aa. Interlobares orientierten wir uns am Übergang vom echogenen Sinus renalis zum echoärmeren Parenchymsaum, um in diesem Areal das intravasale Dopplerspektrum abzuleiten. Aus sechs Einzelmessungen in Ober-, Mittel- und Unterpole beider Nieren mittelten wir den repräsentativen Widerstandsindex beider Nieren. Um eine valide Messung über mindestens drei Herzzyklen zu gewährleisten, wurde der Patient gebeten, in leichter Inspiration die Luft zu halten (Abb. 2).

Die Milz wurde sonographisch dorso-lateral unterhalb des linken Rippenbogens aufgesucht. Bei schwierigen Untersuchungsbedingungen wurde der Patient in Rechtsseitenlage positioniert. Die Bestimmung der Organgröße erfolgte aus Längen- und Breitenvermessung. Bei der Ermittlung der lienalen Widerstandsindices folgten wir dem oben beschriebenen Procedere. Als Messpunkt definierten wir Segmentäste der A. lienalis bei ihrem Eintritt vom Milzhilus in das Organparenchym. Aus drei Einzelmessungen wurden der mittlere lienale RI bestimmt (Abb. 3).

Durch Subtraktion der lienalen von den renalen RI ermittelten wir die DI-RISK („**D**ifferences of **R**esistive Indices in **S**pleen and **K**idney“).



Abb. 2: Duplexsonographische Messung der Widerstandsindices in der rechten Niere eines gesunden Probanden. Der RI beträgt 0,57

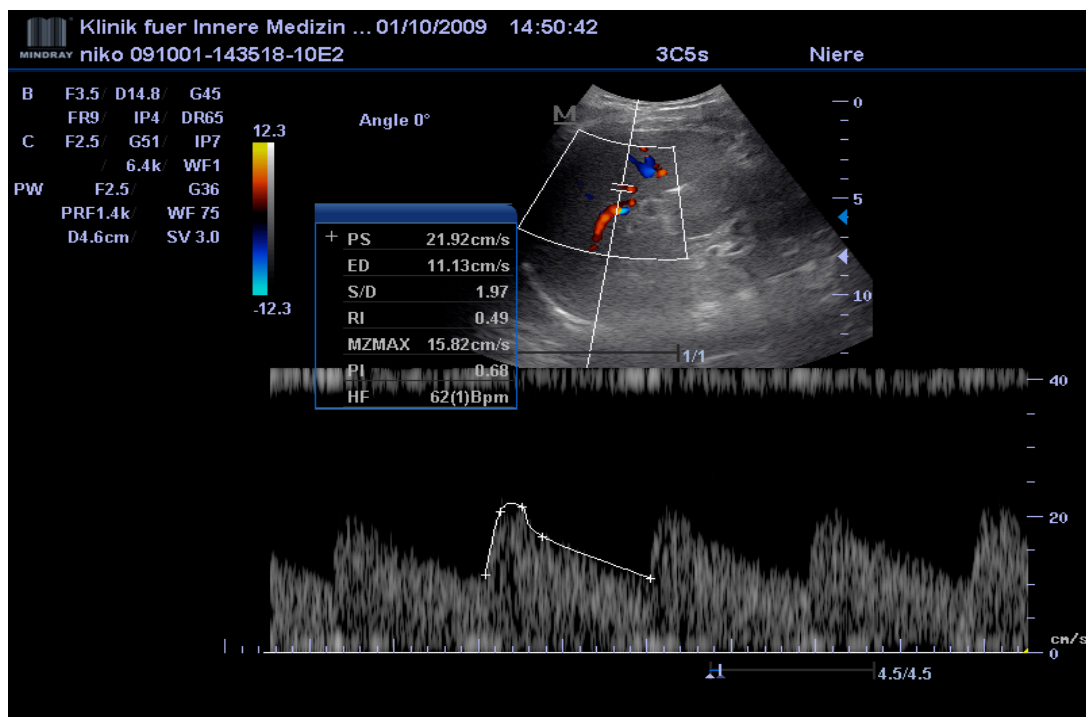


Abb. 3: Duplexsonographische Messung der lienalen Widerstandsindices eines gesunden Probanden. Der RI beträgt 0,49 (gleicher Proband wie Abb. 2)

3.2.2 Messung der Intima-Media-Dicke der Aa. carotides

Bei der sonographischen Vermessung des Intima-Media-Komplexes der Aa. carotides communes macht man sich das Phänomen des Grenzreflexes zu Nutze. Dieser entsteht durch Reflexion von Schallwellen an verschiedenen Geweben bzw. Flüssigkeiten mit Impedanzunterschied.

Wir orientierten uns an einer internationalen Übereinkunft zur IMT Messung (Touboul, P. J. et al. 2007). In leichter Extension des Halses, den Kopf etwa 45° zur Gegenseite geneigt, wurde oberhalb der Clavicula im B-Bildmodus die Arteria carotis communis (ACC) im Horizontalschnitt aufgesucht. Den Schallkopf nach kranial führend, wurde an einer Lumenzunahme der Bulbus und anschließend die Bifurkation identifiziert. An dieser Stelle wurde der Schallkopf um 90° gedreht und die ACC, der Bulbus, die Bifurkation und die weiteren Verläufe der Aa. carotides interna und externa im Longitudinalschnitt visualisiert. (Abb. 4)

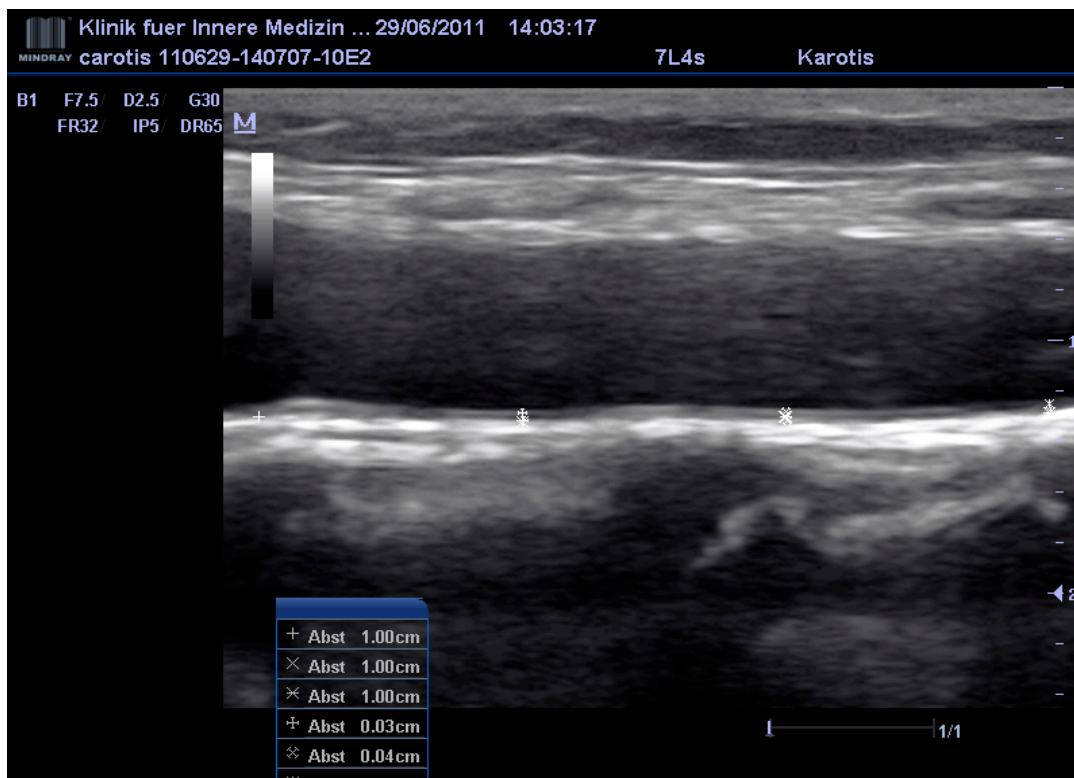


Abb. 4: Sonographische Darstellung der distalen A. carotis communes mit Bulbus eines gesunden Probanden im Longitudinalschnitt. Jeweils 1, 2 und 3 cm proximal des Bulbus wurde die IMT an der Hinterwand gemessen

An der Begrenzung des Lumens imponieren in dieser Einstellung die Hinter- und Vorderwand als jeweils zwei parallel verlaufende echoreiche Linien, die von einer echoarmen Schicht getrennt werden. Diese Doppellkonturen („Line of Pignoli“) (Pignoli, P. and Longo, T. 1986) werden beim Auftreffen der Schallwelle am Übergang von Blut zu Intima bzw. Media zu Adventitia erzeugt. Aufgrund des oberflächlichen Verlaufs der Halsschlagadern arbeiteten wir mit einem hochfrequenten Linearschallkopf (8 MHz), um mit kleiner Schallwellenlänge eine hohe Bildauflösung zu erreichen. Wie im Konsensusstatement (Touboul, P. J. et al. 2007) empfohlen, bestimmten wir die IMT der Gefäßhinterwand an drei festgelegten Messpunkten: 1, 2 und 3 cm proximal des Bulbus. In Bereichen von atheromatösen Plaques nahmen wir keine Messungen vor. Als Plaque bewerteten wir Verdickungen der Gefäßwand über 1,5 mm bzw. Erhebungen von mehr als 50% der umgebenden IMT (Touboul, P. J. et al. 2007). Aus insgesamt sechs Einzelmessungen berechneten wir anschließend für jeden Patienten die mittlere IMT. Aus methodischen Gründen liegen IMT Messungen erst ab dem 13. Patient vor (N=120).

3.2.3 Prüfung der Ausschlusskriterien

Neben der eigentlichen Studienuntersuchung stellten wir sicher, dass keines der definierten Ausschlusskriterien vorlag. Mittels EKG wurde das Vorliegen eines Sinusrhythmus überprüft. Sonographisch wurden folgende Befunde kontrolliert: In Rückenlage wurde beim Patienten mit einem 4 MHz Schallkopf parallel zum Verlauf des linken Rippenbogens die V. porta an ihrem Eintritt in die Leber eingestellt und in ihrem Durchmesser vermessen, um höhergradigen portalen Hochdruck mit daraus resultierender Pfortaderdilatation auszuschließen. Als normal weit bezeichneten wir einen Gefäßdurchmesser ≤ 15 mm. Zusätzlich tolerierten wir keinen retrograden Blutfluss im Farbduplexmodus. Unmittelbar unterhalb des Processus xiphoideus, suchten wir im B-Bildmodus die Aorta im Querschnitt auf und stellten im distalen Verlauf ihren ersten abdominalen Abgang, den Truncus coeliacus, dar. Dopplersonographisch wurde die Flussgeschwindigkeit detektiert und das Vorhandensein von abgangsnahen Stenosen überprüft. Hierfür definierten wir eine Flussbeschleunigung von $\geq 2,0$ m/s (nüchtern) bzw. $\geq 3,0$ m/s (postprandial) als Hinweis auf eine hämodynamisch relevante Stenosierung (Lim, H. K. et al. 1999).

Messpunkt der Blutflussgeschwindigkeit in beiden Aa. renales war ihr aortaler Ursprung, da sich atherosklerotisch bedingte Stenosen überwiegend an dieser Stelle manifestieren. In Linksseitenlage wurde alternativ unterhalb des rechten Rippenbogens oder transkostal der parallele Verlauf von

Aorta abdominalis und V. cava inferior im koronaren Schnitt eingestellt. Meist lassen sich in dieser Position der pfeilförmige Abgang beider Nierenarterien und deren proximale Verläufe darstellen. Bei systolischen Flussgeschwindigkeiten $>2,0$ m/s wurde der Verdacht auf eine stenotische Veränderung gestellt und der Patient von der Studienteilnahme ausgeschlossen (Olin, J. W. et al. 1995). Höhergradigen Harnstau (Platt, J. F. et al. 1989) sowie das Vorliegen einer Splenomegalie, schlossen wir im nachfolgenden Organultraschall aus.

3.2.4 Blut- und Urindiagnostik

Die Blutentnahme erfolgte am sitzenden Patienten nach fünfminütiger Ruhezeit. Mittels einer sterilen Gefäßkanüle wurde eine oberflächliche Armvene zur Blutentnahme punktiert. Aus dem Blutplasma wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Glukose und Lipoproteine bestimmt. Das Differenzialblutbild sowie der HbA_{1c}-Wert wurden aus EDTA-Blut bestimmt. Des Weiteren wurden die Patienten gebeten, Mittelstrahlurin abzugeben, aus welchem ebenfalls im Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes die Ausscheidung von Eiweiß, Albumin, Kreatinin, IgG, Transferrin und κ 1-Mikroglobulin quantifiziert wurde (www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/zentrallabor).

3.2.5 Anthropometrische Daten

Bei allen Patienten wurden das aktuelle Körpergewicht und die Körpergröße ermittelt. Aus diesen Daten errechneten wir den Body-Mass-Index.

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße (m)}^2$$

Formel 4: Berechnung des Body-Mass-Index

Als zusätzliche Größe zur Beurteilung des Ernährungszustandes und der Körperfettverteilung wurde der Hüft-Taillen-Quotient bestimmt. Hierfür wurde der Taillenumfang in Expiration zwischen Unterrand der zwölften Rippe und Crista iliaca, und der Hüftumfang auf Höhe des Trochanter majors mit dem Maßband gemessen.

$$\text{Hüft-Taillen-Quotient} = \text{Hüftumfang (cm)} / \text{Taillenumfang (cm)}$$

Formel 5: Berechnung des Hüft-Taillen-Quotienten

3.2.6 Kardiovaskuläres Risikoprofil und Komorbidität

Nach mindestens fünfminütiger Ruhephase wurden am sitzenden Patienten an beiden Armen mittels Oberarmmanschette nicht invasiv systolischer und diastolischer Blutdruck sowie die Herzfrequenz gemessen. Aus diesen Werten errechneten wir den Pulsdruck (PP in mmHg) und den mittleren arteriellen Blutdruck (mittlerer RR in mmHg) mit folgenden Formeln:

$$\text{PP} = \text{RR}_{\text{syst}} - \text{RR}_{\text{diast}}$$

$$\text{mittlerer RR} = \text{RR}_{\text{diast}} + (\text{RR}_{\text{syst}} - \text{RR}_{\text{diast}} / 3)$$

Formel 6: Berechnung des Pulsdrucks und des mittleren arteriellen Blutdrucks. RR_{syst} =systolischer Blutdruck in mmHg, RR_{diast} =diastolischer Blutdruck in mmHg.

Zur weiteren Stratifizierung des Risikoprofils und der Komorbidität führten wir mit allen Patienten einen Fragebogen im Interviewstil durch (siehe Anhang). Diese Informationen glichen wir mit Arztbriefen und Untersuchungsbefunden ab, dokumentierten die aktuelle Medikation und zogen die Ergebnisse der Blut- und Urinuntersuchung heran. Die gewonnenen Daten wurden nach folgenden Kriterien ausgewertet:

- **Arterielle Hypertonie:**

Eine arterielle Hypertonie wurde bei aktuellen Blutdruckwerten $\geq 140/90$ mmHg und/oder medikamentöser Therapie mit Antihypertensiva diagnostiziert (European Society of Hypertension 2003).

- **Diabetes mellitus:**

Das Vorliegen einer Blutzuckerstoffwechselstörung definierten wir bei gemessenem Nüchternblutzucker ≥ 126 mg/dl bzw einem Gelegenheitszucker ≥ 200 mg/dl sowie der Einnahme

von Insulin oder oralen Antidiabetika (American Diabetes Association 2003).

- **Familienanamnese:**

Im Rahmen des Fragebogens erhoben wir auch das Vorkommen von kardiovaskulären Ereignissen in der Familie der Patienten. Ist bei einem Verwandten ersten Grades (Eltern bzw. Geschwister) ein Myokardinfarkt oder zerebraler Insult vor dem 60. Lebensjahr eingetreten, wurde dies als positive Familienanamnese gewertet.

- **Nikotinabusus:**

Als „aktive Raucher“ wurden jene Patienten klassifiziert, die in den letzten 4 Wochen vor der Studienuntersuchung mindestens eine Zigarette geraucht haben.

- **Kardiovaskuläre Ereignisse:**

In die Diagnose eines kardiovaskulären Ereignisses in der Vorgeschichte schlossen wir die koronare Herzkrankheit (KHK), zerebrovaskuläre Erkrankungen und die peripher arterielle Gefäßkrankheit (pAVK) ein. Eine KHK wurde bei Zustand nach Myokardinfarkt und/oder perkutaner bzw. operativer Koronarintervention diagnostiziert. Nach stattgehabten zerebralen Insult mit neurologischer Symptomatik >24h oder Gefäßintervention / Stent-Implantation der Aa. carotides definierten wir eine zerebrovaskuläre Erkrankung. Als pAVK definierten wir eine stattgehabte peripher-arterielle Gefäßintervention (Angioplastie / Stent / Bypass) oder eine nicht-traumatische Amputation an den unteren Extremitäten.

Alle sonographischen Messungen und die Erhebung der patientenbezogenen Daten wurden standardisiert von einem einzigen Untersucher (Tageszeit) durchgeführt, dokumentiert und archiviert.

3.2.7 Datenanalyse

Die elektronische Datenerfassung und –archivierung erfolgte mit dem Programm MS Excel (Microsoft, Seattle, Washington; USA) von Microsoft®. Für die statistische Auswertung wurden die Daten in die Statistik Software SPSS (Statistical Product and Service Solutions; Version 17.0 Chicago, Illinois; USA) transferiert.

Kategoriale Merkmale sind als absolute Werte und prozentuale Anteile am Gesamtkollektiv angegeben. Stetige Merkmale sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung aufgezeigt. Korrelationskoeffizienten zwischen zwei kontinuierlichen Variablen wurden nach Pearson berechnet nachdem die Merkmale zuvor mittels Kolmogorov – Smirnov – Test auf Normalverteilung überprüft wurden. Der Vergleich der Verteilung kategorialer Variablen erfolgte mittels Fisher exact Test, der Vergleich kontinuierlicher Variablen mittels Mann-Whitney-Test (Vergleich von zwei unabhängigen Gruppen).

Als signifikant in allen durchgeführten statistischen Auswertungen wurde eine Fehlerwahrscheinlichkeit von 5% definiert (p – Werte $\leq 0,05$).

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Es wurden 132 Patienten, davon 86 Männer und 46 Frauen, im Alter von 18-92 Jahren (Mittelwert $62,5 \pm 13,6$) in die Studie eingeschlossen. In Tab. 3 sind wesentliche Charakteristika des Kollektivs aufgeführt.

4.1.1 Nephrologisches Profil

Die Einschränkung der Nierenfunktion zeigte sich im Studienkollektiv inhomogen verteilt mit einem Schwerpunkt in den mittleren KDOQI-Stadien: 2,3% KDOQI 1 (N=3); 11,4% KDOQI 2 (N=15); 52,3% KDOQI 3 (N=69); 31,1% KDOQI 4 (N=41) und 3,0% KDOQI 5 (N=4). 45 Patienten hatten eine Normoalbuminurie (34,1%); 40 Patienten eine Mikroalbuminurie (30,3%) und 47 Patienten eine Makroalbuminurie (35,6%). Bei 36 Patienten (27,3%) lag ein nierenbiptischer Befund vor. In Abb. 5 ist die Verteilung der renalen Grunderkrankungen des Studienkollektivs dargestellt.

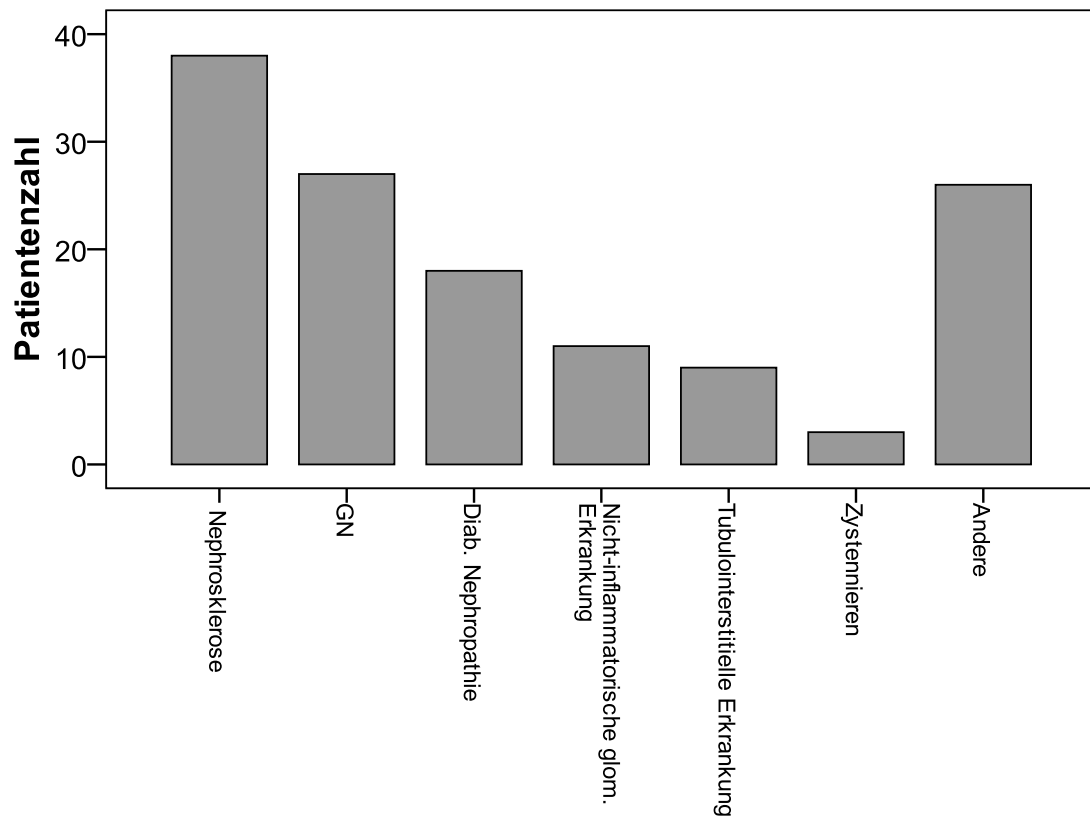


Abb. 5: Zusammensetzung der Patienten entsprechend der Ätiologie der chronischen Niereninsuffizienz (N=132)

4.1.2 Kardiovaskuläre Komorbidität

Bei 129 Patienten (97,7%) wurde die Diagnose einer arteriellen Hypertonie gestellt. 51 Patienten (38,6%) hatten einen Diabetes mellitus, 41 Patienten (31,1%) waren kardiovaskulär erkrankt, 13 Patienten (9,8%) waren aktive Raucher, 34 Patienten (25,8%) gaben eine positive Familienanamnese nach oben definierten Kriterien an. 61 Patienten (46,2%) wurden medikamentös aufgrund Dyslipidämie behandelt. 37 Patienten (28%) gaben an mindestens einmal pro Woche Sport zu treiben.

	MW±SD	min.-max.
BMI (kg/m ²)	30±6	18-60
Hüft-Taillen-Quotient	0,9±0,1	0,7-1,1
Herzfrequenz (Schläge pro Minute)	70±11	46-115
mittlerer Blutdruck (mmHg)	105±15	79-160
Pulsdruck (mmHg)	65±18	32-132
mittlerer RI beider Nieren	73±8	59-92
mittlerer RI Milz	64±7	47-84
DI-RISK	9±5	-4-27
mittlere IMT (mm)	0,7±0,1	0,3-1,1
eGFR (MDRD)	41±21	7-150
Serum-Kreatinin (mg/dl)	1,9±1	0,6-7,1
Cystatin C (mg/l)	1,9±0,8	0,7-4,0
Albuminurie (mg/g Kreatinin)	600±1100	0-5950
Gesamtcholesterin (mg/dl)	199±49	92-336
LDL-Cholesterin (mg/dl)	117±38	36-242

Tab. 3: Patientencharakteristika, angegeben sind Mittelwerte±Standardabweichung sowie Minimal- und Maximalwerte.

4.2 Verteilung der Widerstandsindices

Nachdem in Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe an einem nierengesunden Studienkollektiv renaler und lienaler RI sowie DI-RISK Werte sich normalverteilt zeigten, führten wir für die gemessenen Widerstandsindices in Nieren und Milz und für die ermittelte DI-RISK unserer nierenkranken Patienten einen Kolmogorov-Smirnov Test durch. Es bestätigte sich für alle drei Parameter eine Normalverteilung (siehe Abb. 6, Abb. 7, Abb. 8).

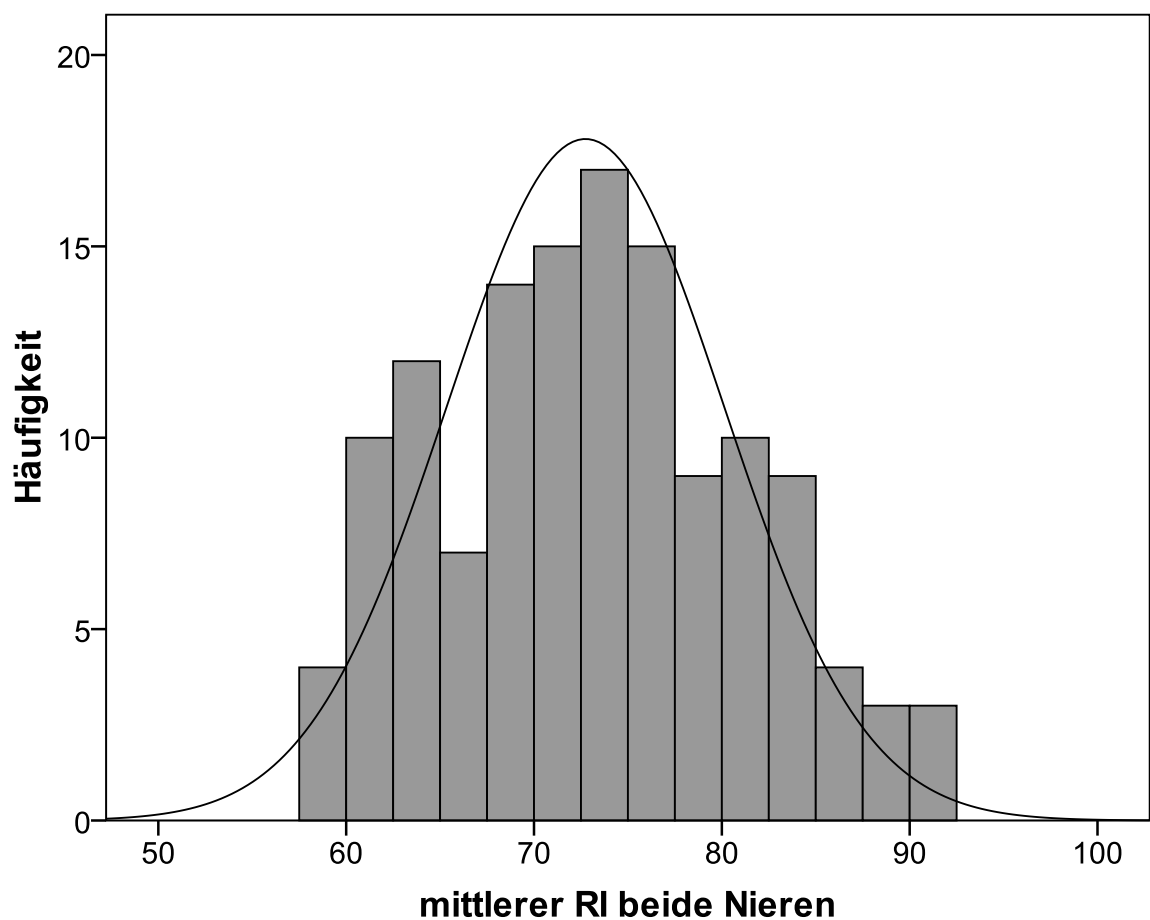


Abb. 6: Histogramm der Häufigkeitsverteilung der renalen Widerstandsindices (RI)

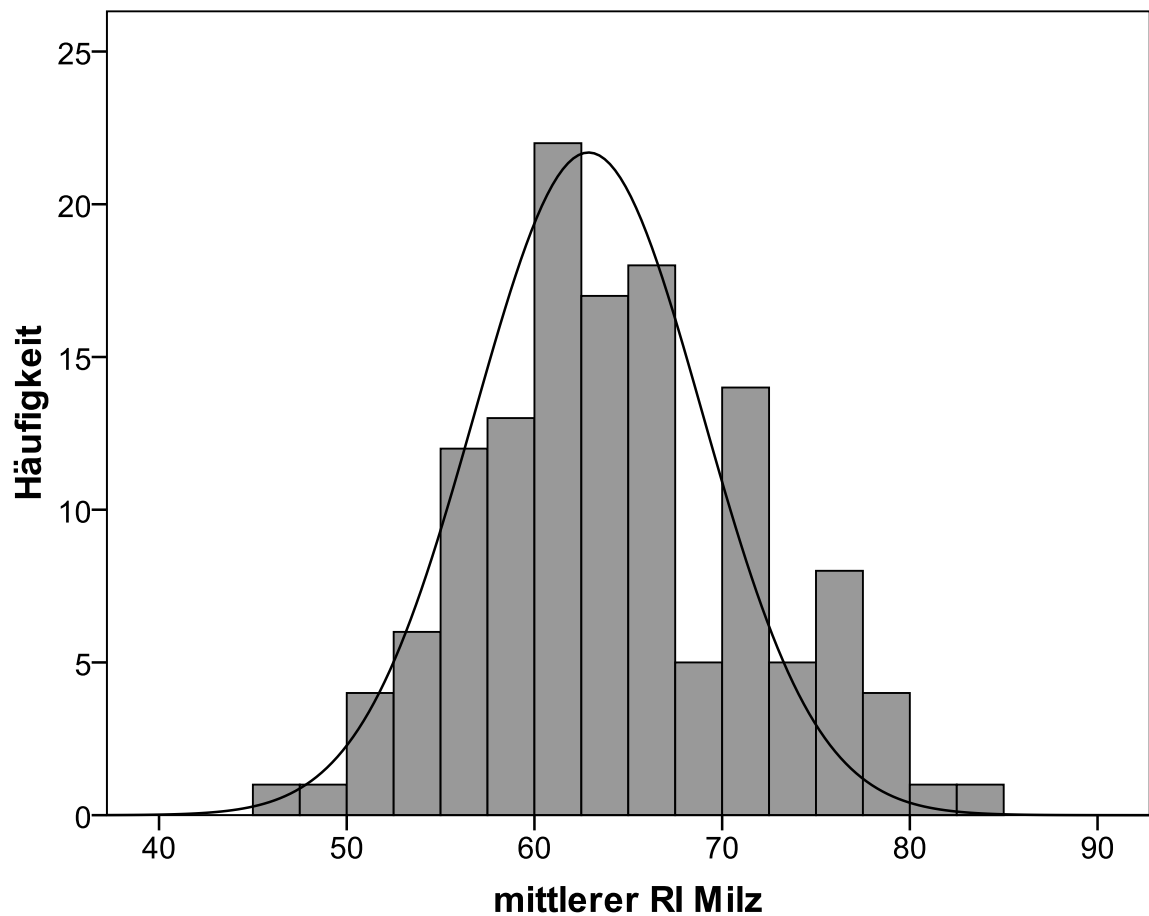


Abb. 7: Histogramm der Häufigkeitsverteilung der lienalen Widerstandsindices (RI)

Parallel zu den Ergebnissen am nierengesunden Kollektiv korrelieren renale und lienale RI statistisch signifikant ($r=0,82$ [$p<0,001$]). Per definitionem besteht zwischen den Widerstandsindices in der Niere und der DI-RISK ein positiver ($r=0,42$ [$p<0,001$]), zwischen Widerstandsindices der Milz und der DI-RISK ein inverser Zusammenhang ($r=-0,18$ [$p=0,04$]).

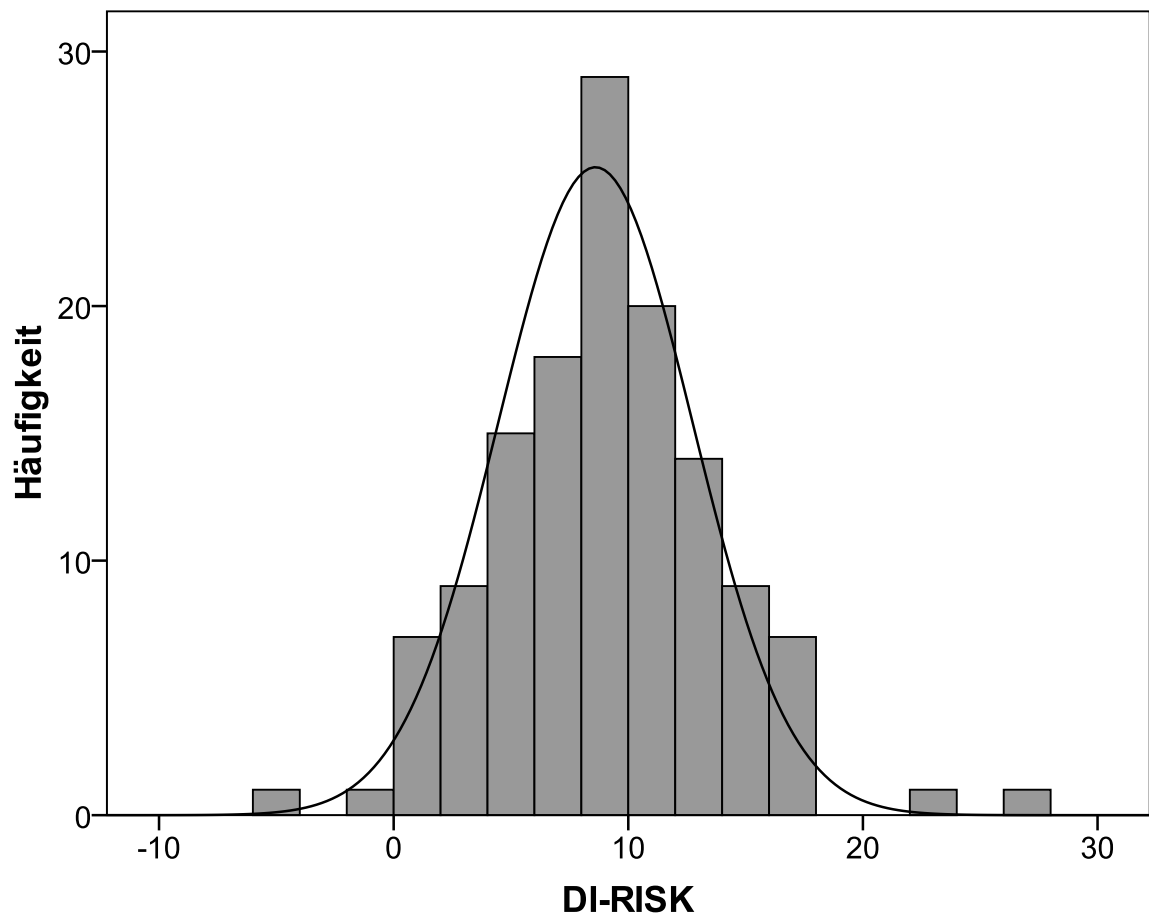


Abb. 8: Histogramm der Häufigkeitsverteilung der errechneten DI-RISK

4.3 Widerstandsindices und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Für die Beurteilung des Einflusses wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Widerstandsindices und die DI-RISK wurden die Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen renalen und lienalen RI resp. DI-RISK und den kontinuierlichen Parametern Alter, Body-Mass-Index und Pulsdruck, Albuminurie und dem HbA_{1c}-Wert im Blut berechnet.

Das Lebensalter der Patienten korreliert statistisch signifikant positiv mit renalen und lienalen Widerstandsindices (RI Nieren: $r=0,55$ [$p<0,001$], Abb. 9; RI Milz: $r=0,55$ [$p<0,001$], Abb. 10).

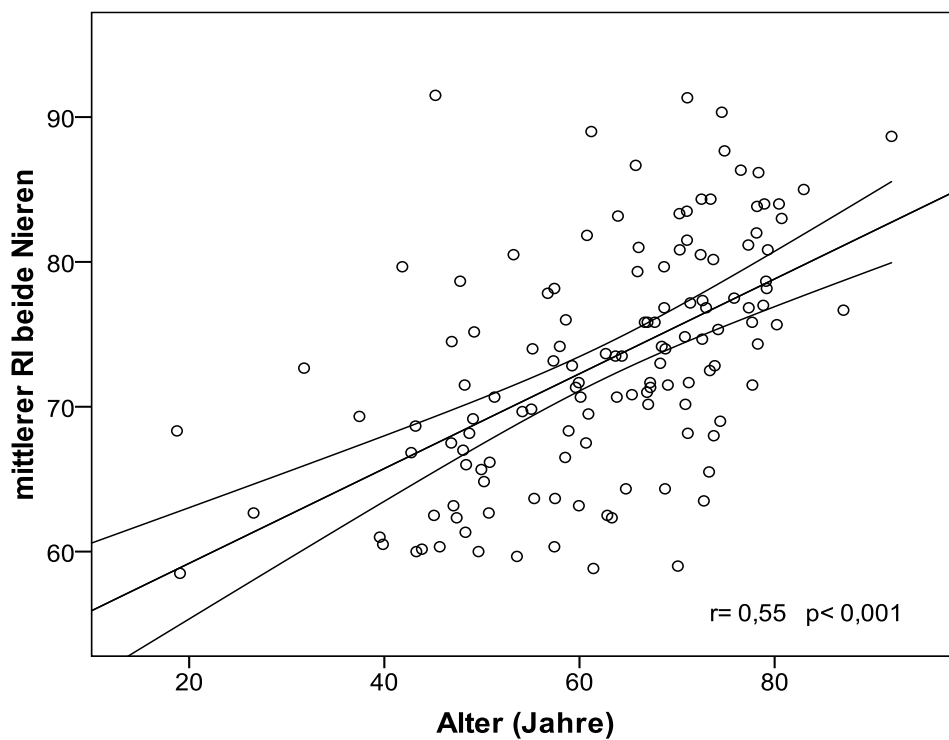


Abb. 9: Lineare Korrelation zwischen renalen Resistive Index (RI) und Lebensalter (N=132)

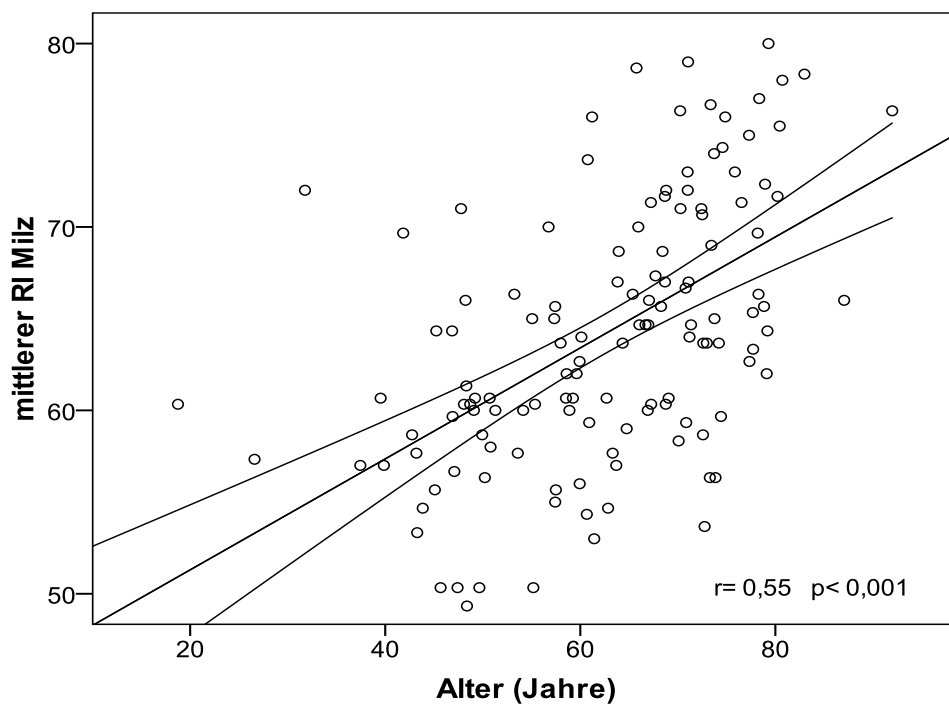


Abb. 10: Lineare Korrelation zwischen lienalen Resistive Index (RI) und Lebensalter (N=132)

Nach Differenzbildung von renalen und lienalen Widerstandsindices entfällt diese Korrelation, so dass zwischen dem Alter der Patienten und der DI-RISK kein signifikanter Zusammenhang besteht ($r=0,07$ [$p=0,41$], Abb. 11).

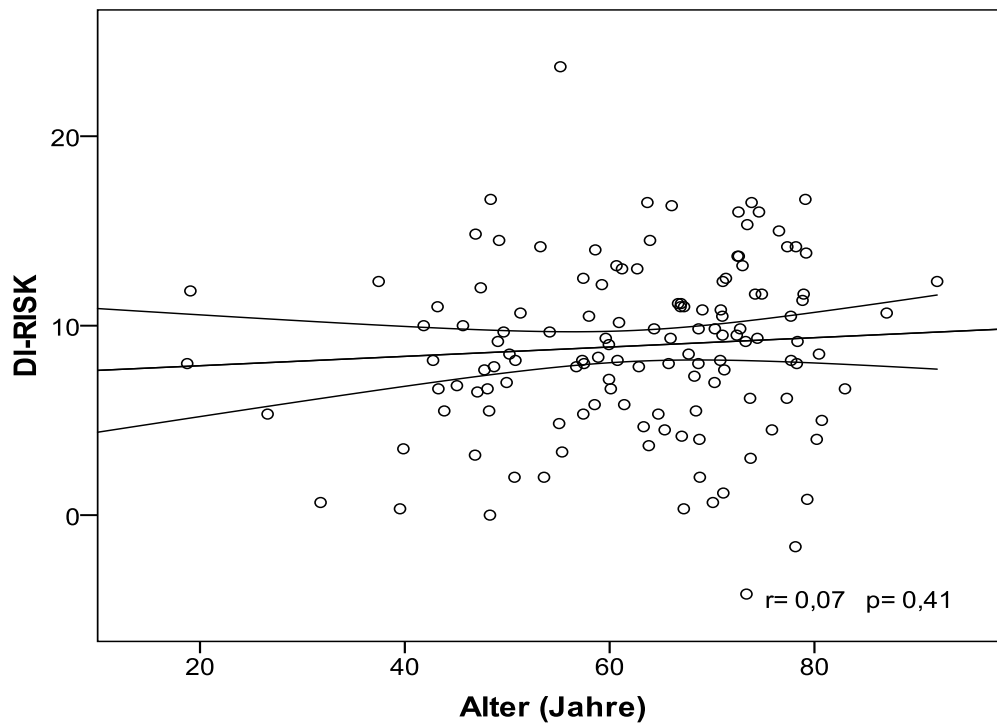


Abb. 11: Lineare Korrelation zwischen DI-RISK und Lebensalter (N=132)

Betrachtet man das Korrelationsverhalten von renalen bzw. lienalen RI und der DI-RISK mit dem Pulsdruck als indirektes Maß der Gefäßsteifigkeit, präsentiert sich ein analoges Bild: Die Widerstandsindices in Nieren und Milz korrelieren signifikant mit dem Pulsdruck (RI Nieren: $r=0,42$ [$p<0,001$], Abb. 12; RI Milz: $r=0,50$ [$p<0,001$]; Abb. 13).

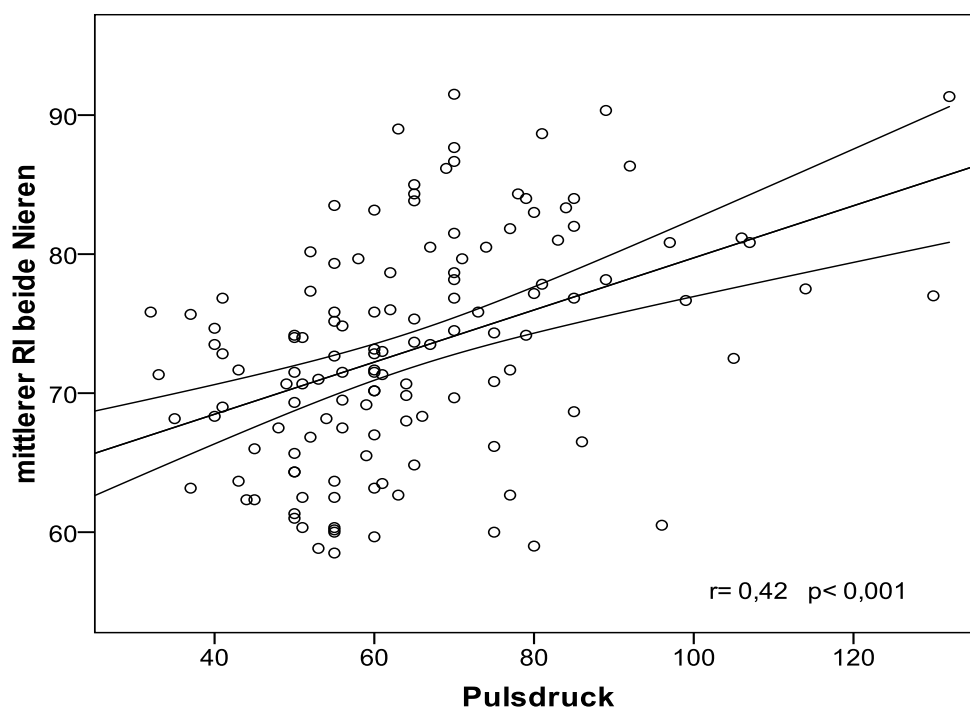


Abb. 12: Lineare Korrelation zwischen renalen RI und Pulsdruck (N=132)

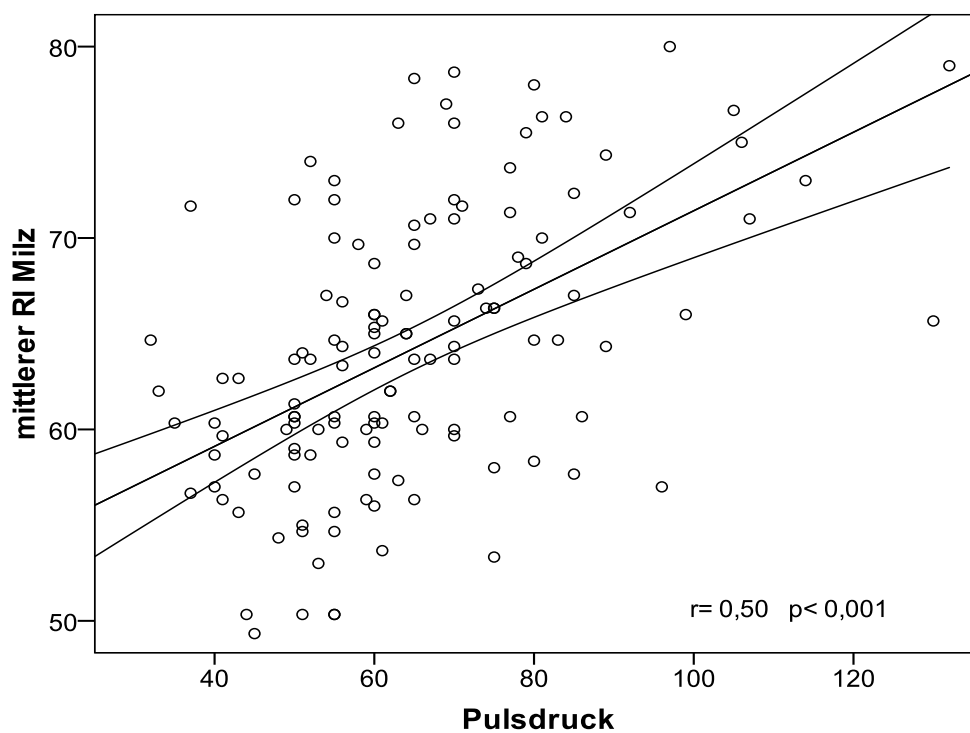


Abb. 13: Lineare Korrelation zwischen lienalen RI und Pulsdruck (N=132)

Hingegen erweist sich der Zusammenhang von Pulsdruck und der DI-RISK als statistisch nicht signifikant ($r=-0,07$ [$p=0,44$]; Abb. 14)

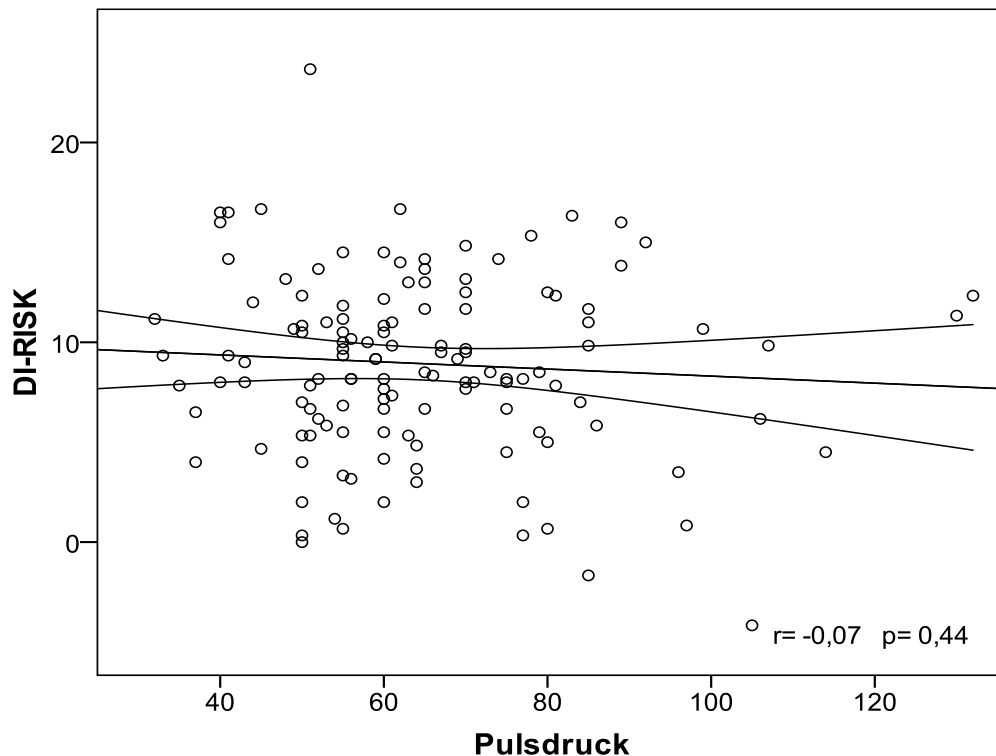


Abb. 14: Lineare Korrelation zwischen DI-RISK und Pulsdruck (N=132)

Zwischen den Variablen Body-Mass-Index, dem Ausmaß der Albuminurie und dem Anteil an glykosiliertem Hämoglobin (HbA_{1c}) besteht mit keiner der abhängigen Variablen eine signifikante Korrelation.

In der Betrachtung ausgewählter Subgruppen zeigen sich signifikant erhöhte Widerstandsindices in Nieren und Milz bei Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Nichtdiabetikern (RI Nieren: $70,5 \pm 7,4$ vs. $77,2 \pm 7,6$ [$p < 0,001$], RI Milz: $62,1 \pm 7,3$ vs. $67,4 \pm 6,6$ [$p < 0,001$]). Nach Bildung der DI-RISK-Werte unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht mehr signifikant voneinander (DI-RISK: $8,4 \pm 4,6$ vs. $9,7 \pm 4,9$ [$p = 0,082$]). Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung (CVD) hatten signifikant höhere Widerstandsindices in Nieren und Milz als Patienten ohne CVD (RI Nieren: $71,3 \pm 7,7$ vs. $77,1 \pm 7,6$ [$p < 0,001$], RI Milz: $62,3 \pm 7,0$ vs. $68,2 \pm 6,8$ [$p < 0,001$]). Die DI-RISK zeigt keine signifikante Differenz (DI-RISK: $8,9 \pm 4,8$ vs. $8,9 \pm 4,7$ [$p = 0,52$]). Aktive Raucher hatten niedrigere

renale und lienale Widerstandsindices verglichen mit Nichtrauchern (RI Nieren: $73,6 \pm 7,9$ vs. $68,4 \pm 8,5$ [$p=0,02$], RI Milz: $64,6 \pm 7,4$ vs. $60,2 \pm 7,0$ [$p=0,04$]). Nicht signifikant differieren die DI-RISK-Werte von Rauchern und Nichtrauchern (DI-RISK: $9,0 \pm 4,9$ vs. $8,2 \pm 3,3$ [$p=0,55$]).

4.4 Widerstandsindices und Intima-Media-Dicke

Das Ausmaß der IMT wurde von uns als Marker von subklinischer Atherosklerose herangezogen. Zwischen renalen und lienalen RI und der IMT der Aa. carotides zeigte sich ein signifikanter linearer Zusammenhang (RI Nieren: $r=0,50$ [$p<0,001$], Abb. 15; RI Milz: $r=0,46$ [$p<0,001$], Abb. 16).

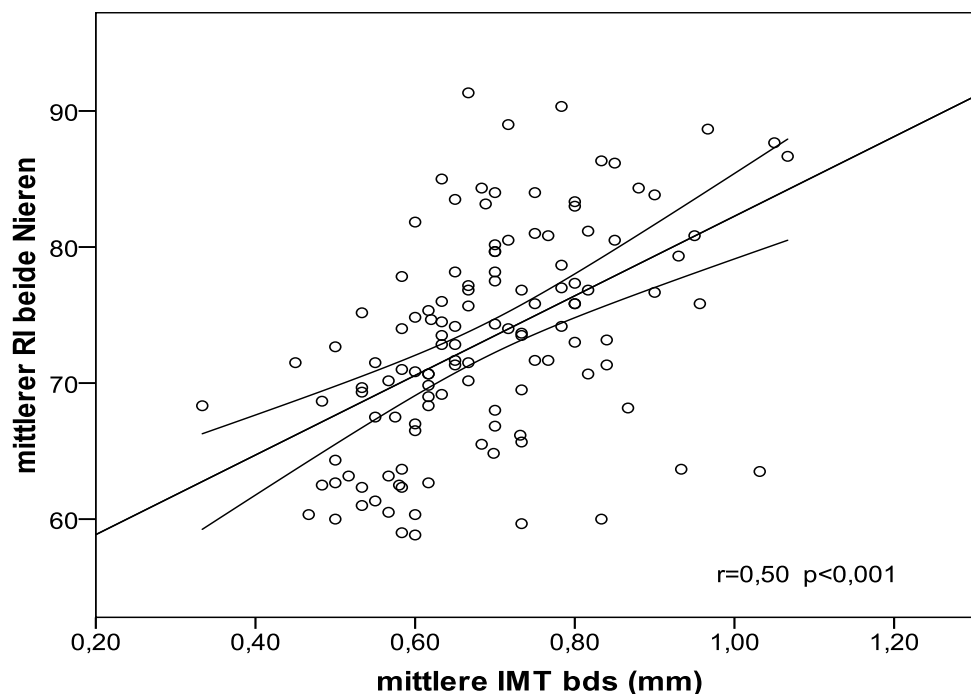


Abb. 15: Lineare Korrelation zwischen renalen RI und Intima-Media-Dicke der Aa. carotides communes (N=120)

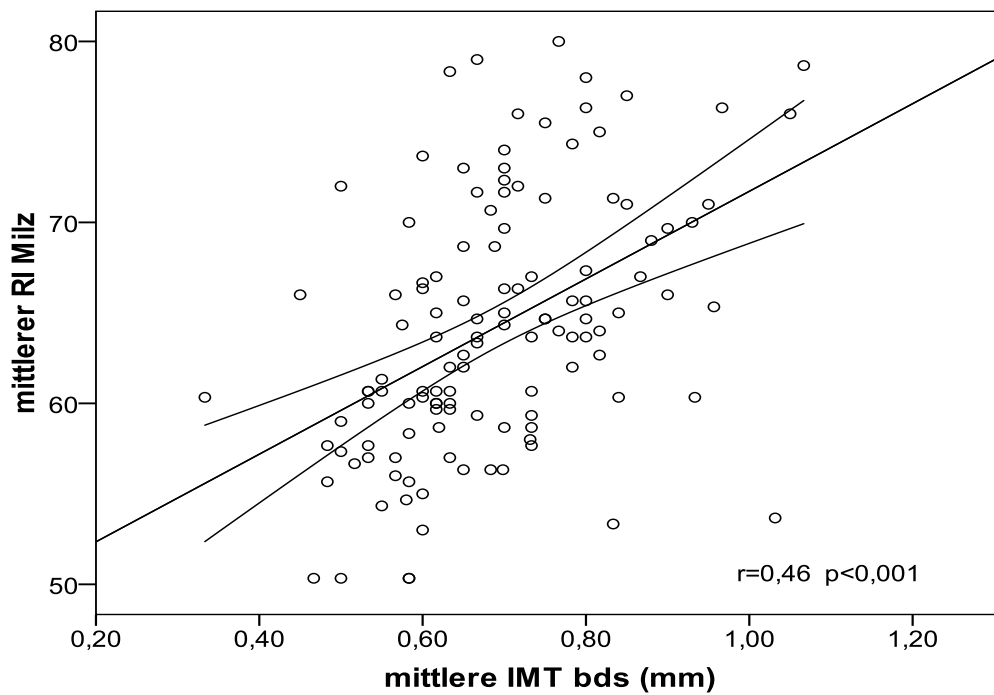


Abb. 16: Lineare Korrelation zwischen lienalen RI und Intima-Media-Dicke der Aa. carotides communes (N=120)

Die folgende Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen DI-RISK und IMT. In Analogie zur fehlenden Korrelation zwischen DI-RISK und Alter resp. Pulsdruck, ist die Differenz von renalen und lienalen Widerstandsindices auch mit diesem Parameter der subklinischen Atherosklerose nicht signifikant assoziiert ($r=0,16$ [$p=0,08$], Abb. 17).

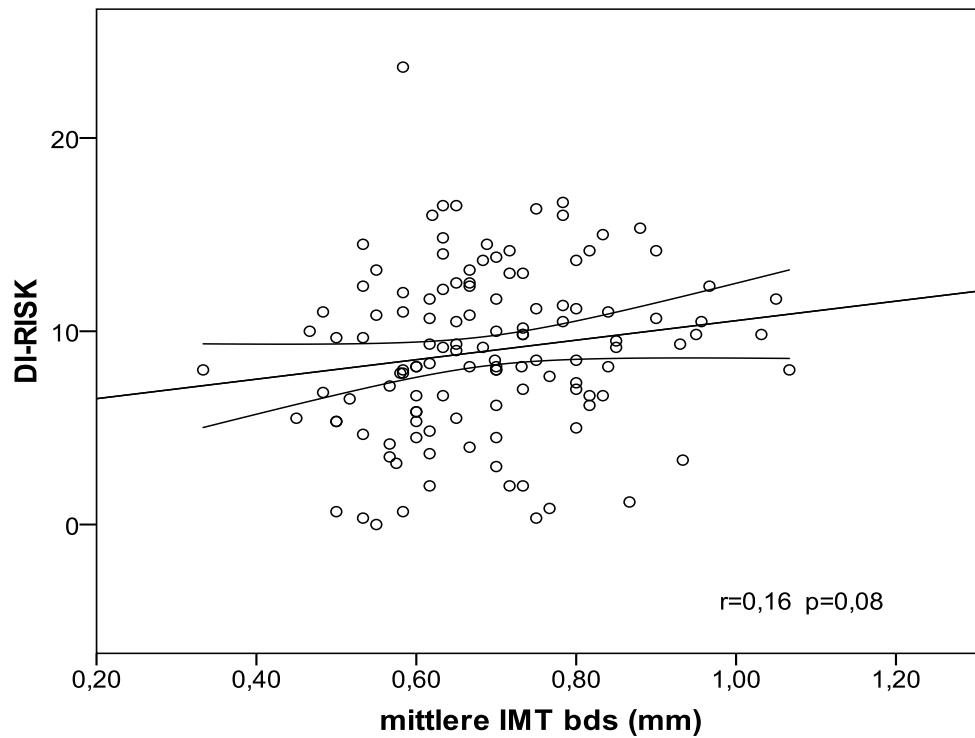


Abb. 17: Lineare Korrelation zwischen DI-RISK und Intima-Media-Dicke der Aa. carotides communes (N=120)

4.5 Widerstandsindices und Nierenfunktion

Um den Zusammenhang zwischen den Widerstandsindices in Nieren und Milz und deren Differenz mit der Nierenfunktion zu beurteilen, wurden diese Parameter mit der errechneten glomerulären Filtrationsrate nach MDRD korreliert. In der univariaten Analyse finden sich allen drei Fällen signifikante inverse Zusammenhänge:

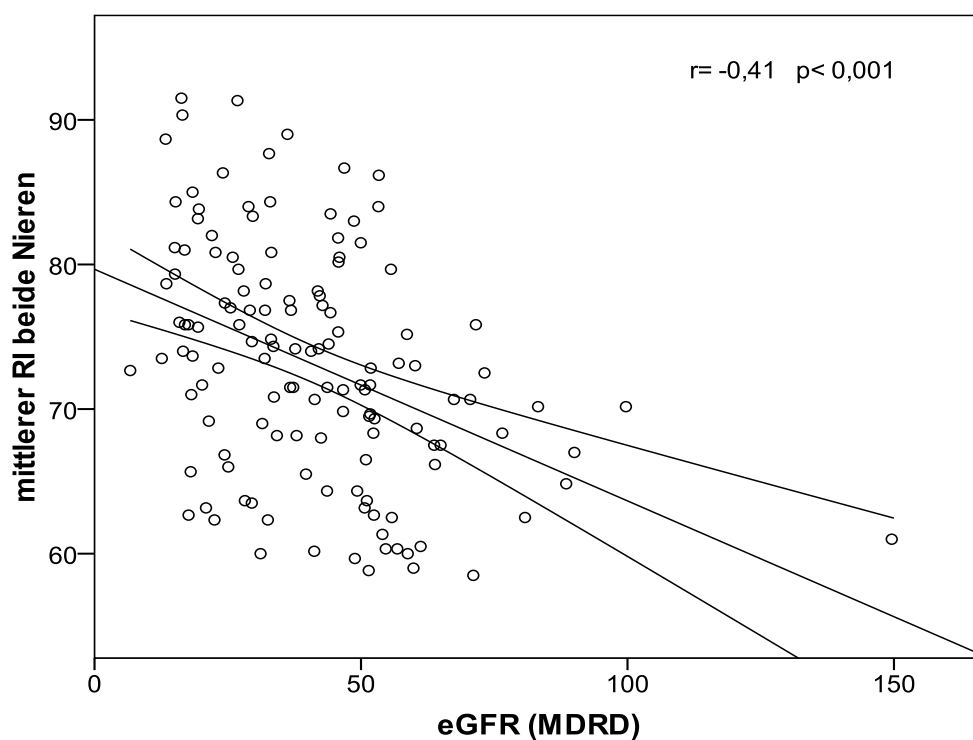


Abb. 18: Lineare Korrelation zwischen renalen RI und errechneter glomerulärer Filtrationsrate (N=132)

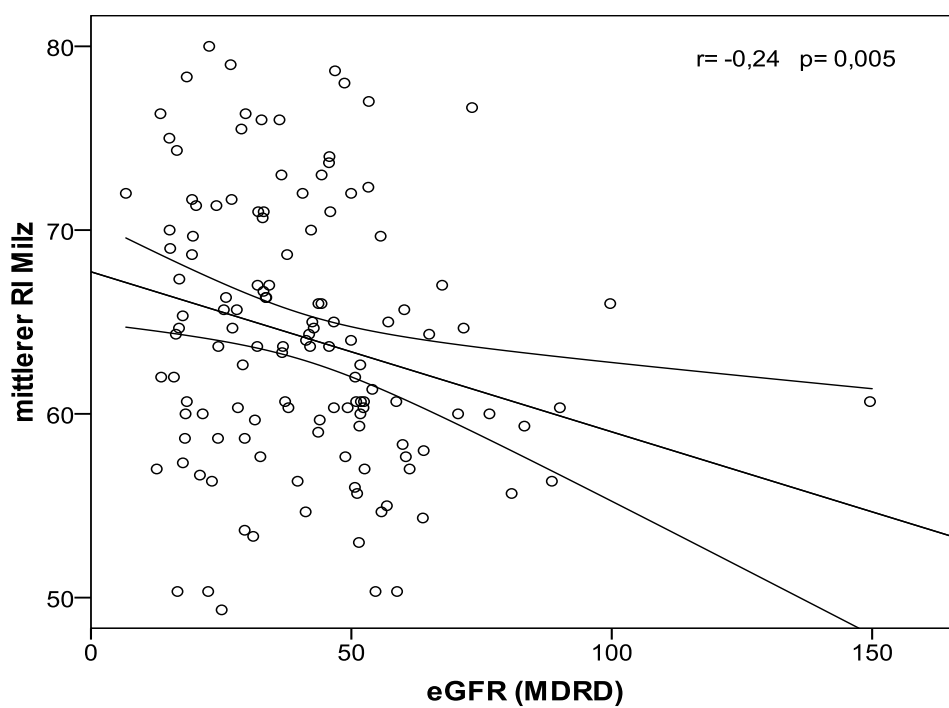


Abb. 19: Lineare Korrelation zwischen lienalen RI und errechneter glomerulärer Filtrationsrate (N=132)

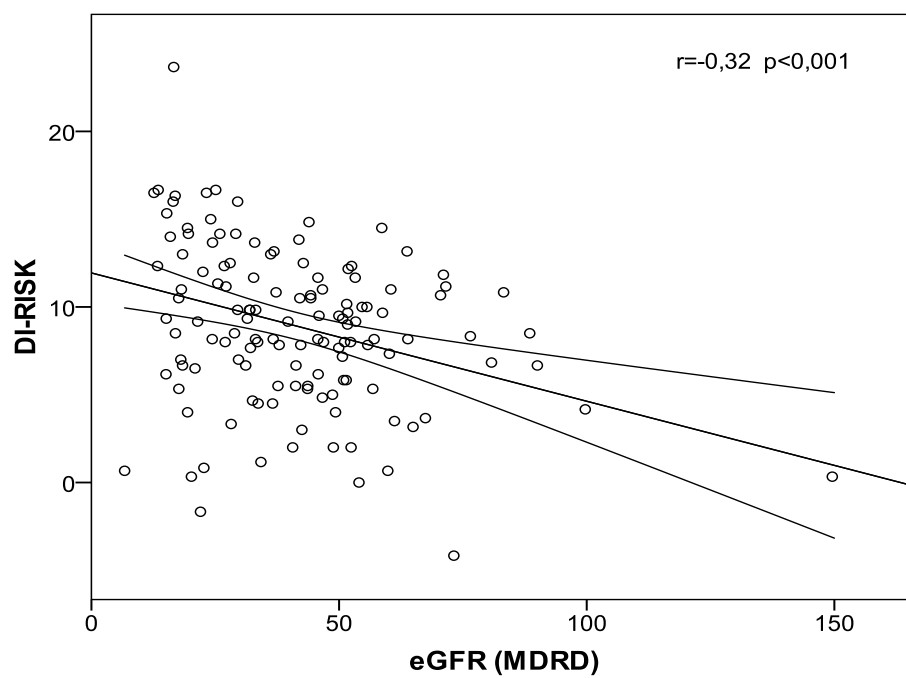


Abb. 20: Lineare Korrelation zwischen DI-RISK und errechneter glomerulärer Filtrationsrate (N=132)

4.6 Multiple Regressionsanalyse

Anschließend wurden additiv zu den univariaten Analysen für die RI in Nieren bzw. Milz und die DI-RISK multiple Regressionsmodelle berechnet, um die prädiktiven Eigenschaften der Indices zu überprüfen (Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6). Renale und lienale Widerstandsindices korrelieren in der univariaten Analyse mit Pulsdruck, Herzfrequenz, Patientenalter, errechneter GFR und IMT. In der multiplen Regressionsanalyse verbleiben alle Variablen außer Herzfrequenz (für renale RI) resp. GFR (für lienale RI) unabhängige Prädiktoren der Widerstandsindices. Hingegen ist die DI-RISK sowohl in univariater Analyse, als auch in multipler Regressionsanalyse ausschließlich mit der Nierenfunktion signifikant assoziiert. Hierin bestätigt sich die Ausgangshypothese, dass durch Differenzbildung von renalen und lienalen Widerstandsindices systemische Einflussfaktoren auf eben diese minimiert werden.

Multiple Regressionsanalyse (abhängige Variable: mittlerer RI Nieren)

	B	Standardfehler	beta	Signifikanz
Konstante	55,14	5,49	-	<0,001
Alter (Jahre)	0,19	0,05	0,32	<0,001
IMT_{bds}(mm)	11,34	5,16	0,19	0,030
GFR(MDRD)	-0,074	0,03	-0,20	0,009
Pulsdruck	0,089	0,03	0,20	0,007
HF	-0,07	0,05	-0,10	0,182

Tab. 4: Multiple lineare Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable: mittlerer RI Nieren. B: Nicht standardisierter Koeffizient, beta: standardisierter Koeffizient

Multiple Regressionsanalyse (abhängige Variable: mittlerer RI Milz)

	B	Standardfehler	beta	Signifikanz
Konstante	49,04	5,08	-	<0,001
Alter (Jahre)	0,14	0,05	0,26	0,005
IMT _{bds} (mm)	11,97	4,77	0,23	0,013
GFR(MDRD)	-0,014	0,03	-0,04	0,591
Pulsdruck	0,104	0,03	0,27	0,001
HF	-0,117	0,05	-0,19	0,016

Tab. 5: Multiple lineare Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable: mittlerer RI Milz. B: Nicht standardisierter Koeffizient, beta: standardisierter Koeffizient

Multiple Regressionsanalyse (abhängige Variable: DI-RISK)

	B	Standardfehler	beta	Signifikanz
Konstante	6,10	3,79	-	0,110
Alter (Jahre)	0,05	0,04	0,16	0,139
IMT _{bds} (mm)	-0,62	3,56	-0,02	0,862
GFR(MDRD)	-0,06	0,02	-0,29	0,002
Pulsdruck	-0,02	0,02	-0,06	0,513
HF	0,05	0,04	0,13	0,180

Tab. 6: Multiple lineare Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable: mittlerer DI-RISK. B: Nicht standardisierter Koeffizient, beta: standardisierter Koeffizient

5 Diskussion

Als bildgebendes Verfahren spielt die B-Bild-Sonographie eine zentrale Rolle in der Nephrologie. Es können wichtige Informationen über Lage und Form der Nieren erhoben werden, ohne den Patienten einer Strahlenbelastung auszusetzen. Leider zeigte sich jedoch, dass über die morphologische Begutachtung hinausgehende Rückschlüsse auf funktionelle oder histopathologische Aspekte mit der B-Bild-Sonographie nicht ausreichend valide gezogen werden können (Moghazi, S. et al. 2005, Tublin, M. E. et al. 2003). Die Erkenntnis aus experimentellen und klinischen Untersuchungen, dass ein Zusammenhang zwischen renalen Funktionsstörungen und Veränderungen im Perfusionsverhalten der Nieren besteht, führten zu einer Erweiterung der B-Bild-Diagnostik um duplexsonographische Messungen (Murphy, M. E. and Tublin, M. E. 2000, Tublin, M. E. et al. 1999).

Zur Quantifizierung der Perfusion etablierte sich die Bestimmung der renalen Widerstandsindices (RI), die in epidemiologischen Arbeiten als Prognosemarker sowohl für den Verlauf chronischer Nierenerkrankungen ((Ike, R. et al. 2005, Petersen, L. J. et al. 1997, Radermacher, J. et al. 2002, Splendiani, G. et al. 2002) als auch für das Allograft-Überleben nach Nierentransplantation identifiziert wurden ((Kahraman, S. et al. 2004, Radermacher, J. et al. 2003, Saracino, A. et al. 2006), wobei erhöhte Widerstandsindices als prädiktiven Marker für eine schlechtere Prognose der Patienten erkannt wurden. Als Konsequenz dieser Ergebnisse wurde die routinemäßige Bestimmung der renalen Widerstandsindices bei chronisch nierenkranken Patienten und nierentransplantierten Patienten empfohlen.

Problematisch bei dieser Interpretation ist die inkomplett verstandene physiologische Grundlage der sonographischen Widerstandsindices, insbesondere die ungenügende Betrachtung extrarenaler Einflussgrößen bei Interpretation der Widerstandsindices. Für deren Bewertung und den klinischen Einsatz ist jedoch ein umfassendes Verständnis darüber erforderlich, welche Eigenschaften sich in den Widerstandsindices widerspiegeln.

Epidemiologische Arbeiten, die Widerstandsindices als renale Prognosemarker postulieren, folgen meist der Hypothese, dass renale Widerstandsindices eine selektive Aussage über lokale Organschäden bei chronisch Nierenkranken erlauben. Ihr Anstieg wird mit einer Erhöhung des renalen Widerstandes im Rahmen pathologischer Umbauprozesse des Nierengewebes und daraus resultierender Impedanzzunahme des perivaskulären Gewebes erklärt (Kang, D. H. et al. 2002).

Die organspezifische Aussagekraft der renalen RI wird allerdings durch Untersuchungen relativiert, die signifikante Assoziationen zwischen renalen Widerstandsindices und kardiovaskulären Risikofaktoren sowie Markern der subklinischen Atherosklerose herausstellten (Krumme, B. 2006). Hieraus entstand die Hypothese, dass ein Anstieg der Widerstandsindices anstelle lokal-renalen Läsionen vorwiegend systemisch makrovaskuläre Schäden reflektiert und damit anderen Surrogatparametern der subklinischen Atherosklerose nicht überlegen sei (Heine, G. H. et al. 2007, Schwenger, V. et al. 2006).

Die vorliegende Arbeit greift diese Kontroverse auf, indem sie untersucht, ob die Bestimmung von Widerstandsindices in einem zusätzlichen parenchymatösen Organ („RI Milz“) und deren Verrechnung mit den renalen RI („Differences of resistive indices of spleen and kidney; DI-RISK“) eine Korrektur für systemische Einflussfaktoren ermöglicht.

5.1 Physiologische Einflussfaktoren auf renale Widerstandsindices

In vivo und *in vitro* Studien zeigten eine Assoziation zwischen renalen Widerstandsindices und physiologischen Parametern:

In einer Tiermodellstudie konnten Tublin et al. an extrakorporal perfundierten Kaninchennieren eine signifikante Korrelation zwischen systemischen Pulsdruck und renalen RI nachweisen. Wesentlich schwächer korrelierten der renovaskuläre Widerstand und die renalen RI. Auffällig war, dass die RI erst nach drastischer unphysiologischer Zunahme des renovaskulären Widerstandes anstiegen (Tublin, M. E. et al. 1999).

Anhand eines experimentellen Rohrkreislaufsystems, indem sich der vaskuläre Widerstand sowie die vaskuläre Compliance simulieren und unabhängig voneinander verändern ließen, untersuchten Bude et al. den Einfluss dieser Parameter auf den Resistive Index. Während im Modell eines Kreislaufsystems mit hoher Compliance Änderungen des Widerstandes in Änderungen des Resistive Index münden, verringert sich der Einfluss des Gefäßwiderstandes auf die ermittelten Resistive Indices mit Abnahme der Gefäßcompliance, wie es *in vivo* unter Gefäßatherosklerose auftritt, um bei fehlender Compliance ganz zum Erliegen zu kommen. Hieraus zogen die Autoren den Schluss, dass der „Widerstands-Index“ aufgrund seiner Aussagekraft in „Impedanz-Index“ umzubenennen sei (Bude, R. O. and Rubin, J. M. 1999).

Claudon et al beobachteten in einem *in vivo* Tiermodell bei Yorkshire-Schweinen mit akuter induzierter Harnstauung eine Korrelation zwischen Widerstandsindices und urethralem Druckanstieg einerseits, renalem Perfusionsdruck andererseits, während sich kein Zusammenhang mit dem pharmakologisch modifiziertem renalen Gefäßwiderstand aufzeigen ließ (Claudon, M. et al. 1999).

In einem *ex vivo* Modell ließen sich diese Ergebnisse reproduzieren: an isoliert perfundierten Kaninchennieren bewirkte eine urethrale Drucksteigerung im Sinne einer akuten Harnobstruktion einen Anstieg der renalen Widerstandsindices (Murphy, M. E. and Tublin, M. E. 2000). Als pathophysiologisches Erklärungsmodell für diese Zusammenhänge lässt sich die Übertragung des post-renalen Drucks auf das Niereninterstitium heranziehen. Konsekutiv kommt es zu einer Verringerung des transmuralen Drucks, definiert als intraarterielle und interstitielle Druckdifferenz, und folglich zur Abnahme der Gefäßcompliance. In besonderem Maße wirkt sich dieser Mechanismus auf die Perfusion während der Diastole aus. Mit Verringerung der diastolischen Flussgeschwindigkeit kommt es definitionsgemäß zu einem Anstieg der Widerstandsindices.

Auch wenn sich die Erkenntnisse aus Labor- und Tiermodellstudien nicht uneingeschränkt auf die Bedingungen im menschlichen Organismus transferieren lassen, unterstreichen die aufgezeigten Daten, dass in der Niere gemessene Widerstandsindices immer multifaktoriell beeinflusst sind und neben organspezifischen Veränderungen auch extrarenale Einflussgrößen wie den Pulsdruck und die Gefäßcompliance repräsentieren. Diese beiden Parameter werden wesentlich von der kardiovaskulären Komorbidität des Patienten mitbestimmt, was die postulierte prädiktive Aussagekraft der renalen RI für die Progredienz der chronischen Nierenerkrankung und das Patientenüberleben großteils erklären könnte.

5.2 Widerstandsindices der Milz

Die Bestimmung der lienalen Widerstandsindices hat bisher keinen routinemäßigen Einzug in den klinischen Alltag gefunden, so dass wenige Daten zu Normwerte und Einflussfaktoren auf die Widerstandsindices der Milz existieren. Die wenigen publizierten Daten zu diesem Thema stammen überwiegend aus Kontrollgruppen mit kleiner Fallzahl zu Studien, in denen lienale Widerstandsindices als Marker für Veränderungen des Perfusionsverhaltens der Leberstrombahn bei Patienten mit hepatologischen Krankheitsbildern oder bei Patienten nach Lebertransplantation untersucht wurden. So zeigten Arbeiten von Bolognesi et al. und Boozari et al. signifikante

Abweichungen der lienalen Widerstandsindices zwischen lebergesunden und leberkranken bzw. lebertransplantierten Patientenkollektiven (Bolognesi, M. et al. 1996, Bolognesi, M. et al. 1998, Boozari, B. et al. 2005). Aus diesen Untersuchungen ergaben sich für die Mittelwerte der lienalen Widerstandsindices bei gesunden Probanden Normwerte zwischen 51-65. (Perisic et al. 2005, Herneth et al. 2001, Bolognesi et al. 1996). Unsere Arbeitsgruppe ermittelte Widerstandsindices der Milz erstmals unter standardisierten Bedingungen bei einem größeren Probandenkollektiv. Bei 152 gesunden Probanden im Alter von 21-50 Jahren lag der mittlere RI Milz bei $58 \pm$ (Dissertation O. Grün, Universität des Saarlandes 2009). Die lienalen Widerstandsindices wurden in dieser Studie erstmals als Korrekturfaktoren für gleichzeitig bestimmte renale Widerstandsindices herangezogen. Uns ist bisher keine Studie bekannt, die lienale Widerstandsindices an einem chronisch nierenkranken Kollektiv untersucht hat. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ergaben bei 132 Patienten der K/DOQI Stadien 1-5 einen mittleren RI Milz von 64 ± 7 .

5.3 Widerstandsindices und kardiovaskuläres Risikoprofil

In großen epidemiologischen Studien wie der Framingham Studie konnten Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Lebensalter, Hypercholesterinämie, Adipositas und vorzeitige Myokardinfarkte und Apoplexe in der Familienanamnese als klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren identifiziert werden. Anhand dieser wurde in der vorliegenden Studie das kardiovaskuläre Risikoprofil der Patienten beurteilt. Das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Genese einer koronaren Herzerkrankung (KHK), zerebrovaskulärer bzw. peripherer Verschlusskrankheit (pAVK) sowie der chronischen Nierenerkrankung im Rahmen atherosklerotischer Gefäßschädigungen. Besondere Bedeutung wird neben dem systolischen Blutdruck dem Pulsdruck, als indirektes Maß der Gefäßsteifigkeit, zugesprochen (Cohn, J. N. et al. 2004). In der vorliegenden Studie zeigte sich eine positive Korrelation zwischen renalen Widerstandsindices und dem systolischen Blutdruck, jedoch eine negative Korrelation von RI Niere und diastolischen Blutdruck. Im Gegensatz zu Voruntersuchungen an einem nierengesunden Kollektiv, bei denen kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Blutdruck und den lienalen Widerstandsindices („RI Milz“) vorlag (Dissertation O. Grün, Universität des Saarlandes 2009), korrelieren in unserem nierenkranken Patientenkollektiv auch die Widerstandsindices der Milz mit systolischen und diastolischen Blutdruck. Dieser Unterschied resultiert vermutlich aus dem Probandenkollektiv, da bei den nierengesunden Probanden meist normotensive Blutdruckwerte

vorlagen.

In Einklang mit Ergebnissen von Tublin et al. und Krumme et al. (Krumme, B. et al. 1996, Tublin, M. E. et al. 1999) ergaben sich signifikante Korrelationen der renalen RI mit dem Pulsdruck. Auch Okura et al. berichteten bei Patienten mit renalen Widerstandsindices ≥ 70 signifikant höhere Pulsdruckwerte als bei Patienten mit renalen Widerstandsindices < 70 (Okura, T. et al. 2010).

In der Literatur unseres Wissens nach bisher nicht beschrieben, korrelieren auch die Widerstandsindices der Milz mit dem Pulsdruck. Auch in der multivariaten Regressionsanalyse bleibt der Pulsdruck für renale und lienale RI als unabhängiger Prädiktor bestehen. Nach Berechnung der DI-RISK („Differences of resistive indices in spleen and kidney“) entfällt der signifikante Zusammenhang zwischen den sonographischen Messgrößen und Pulsdruck.

Mit zunehmendem Patientenalter zeigte sich ein signifikanter Anstieg sowohl der renalen Widerstandsindices, was in Einklang mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen steht (Keogan, M. T. et al. 1996, Schwark, W. B. et al. 1993, Terry, J. D. et al. 1992), als auch der lienalen Widerstandsindices. Auch für die (Stör-) Variable Alter lässt sich der Einfluss durch Subtraktion beider Parameter nivellieren, so dass die DI-RISK nicht mehr mit dem Patientenalter assoziiert ist.

Weiterhin wiesen in der vorliegenden Studie Patienten mit prävalentem Diabetes mellitus höhere renale und lienale Widerstandsindices auf als nicht-diabetische Patienten. Hinsichtlich der renalen Widerstandsindices decken sich unsere Ergebnisse mit denen anderer Arbeitsgruppen: Sowohl Derchi et al. als auch Boeri et al. untersuchten nierengesunde Patienten und fanden signifikant erhöhte Widerstandsindices bei Diabetikern gegenüber Nichtdiabetikern (Boeri, D. et al. 1998, Derchi, L. E. et al. 1994). Ishimura et al. konnten bei 112 Patienten mit Diabetes mellitus einen Zusammenhang zwischen Schwere und Dauer der Erkrankung und den renalen Widerstandsindices feststellen (Ishimura, E. et al. 1997). Schließlich zeigten Masulli et al., dass bei Diabetikern ein erhöhter renaler Widerstandsindex unabhängig mit dem Verlauf der diabetischen Nephropathie assoziiert ist (Masulli, M. et al. 2009).

Für die Widerstandsindices der Milz liegen unserem Wissen nach bislang keine publizierten Subgruppenanalysen vor. In unserer Untersuchung zeigten sich bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern niedrigere Widerstandsindices in Nieren und Milz. Dieses vorerst überraschende Ergebnis lässt sich anhand der Altersverteilung in diesen Subgruppen erklären. So waren die aktiven

Raucher durchschnittlich 5 Jahre jünger als die Nichtraucher. Somit wird eine potentiell positive Assoziation von Nikotinkonsum und Widerstandsindices durch die Altersdifferenz der beiden Subgruppen in unserem Studienkollektiv maskiert.

5.4 Widerstandsindices und Intima-Media-Dicke

Studiendaten konnten eine klare Korrelation zwischen sonographisch gemessener Intima-Media-Dicke der Aa. carotides („IMT“) und dem Vorhandensein systemischer Atherosklerose aufzeigen (Eleid, M. F. et al. 2010, Stein, J. H. et al. 2008). Eine Verbreiterung der IMT wird als morphologisches Korrelat atherosklerotischer Gefäßläsionen interpretiert. Auch nach Korrektur für klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren imponierte dieser Wert als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse (O'Leary, D. H. et al. 1999).

Mehrere Arbeitsgruppen haben in den letzten Jahren Zusammenhänge zwischen der Intima-Media-Dicke und renalen Widerstandsindices festgestellt. Diese Begebenheit zeigte sich in nierengesunden, nierenkranken und nierentransplantierten Studienkollektiven (Heine, G. H. et al. 2005, Heine, G. H. et al. 2007, Ishimura, E. et al. 1997, Okura, T. et al. 2004, Pontremoli, R. et al. 1999). Die genannten Autoren erklären diesen Zusammenhang damit, dass sowohl eine erhöhte IMT, als auch pathologisch erhöhte renale Widerstandsindices als Parameter sekundärer Endorganschäden im Rahmen atherosklerotischer Gefäßerkrankungen zu bewerten seien und somit gleichermaßen systemische vaskuläre Schädigungen reflektieren. Zu erwähnen ist, dass sich bislang kein standardisiertes Verfahren zur Messung der IMT durchsetzen konnte und somit die Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen nur eingeschränkt vergleichbar sind. In der vorliegenden Studie orientierten wir uns an einem internationalen Konsensus (Touboul, P. J. et al. 2007), welcher die Messung an der Arterienhinterwand der Aa. carotides communes empfiehlt. Nach Auswertung unserer Ergebnisse zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen der IMT und renalen respektive lienalen Widerstandsindices, die auch im multivariaten Regressionsmodell unabhängig assoziiert blieben. Hingegen korreliert die DI-RISK nicht mit der IMT, so dass die Beeinflussung sonographischer Messparameter durch systemisch-vaskuläre Schädigungen mittels Kalkulation der DI-RISK eliminiert werden kann.

5.5 Widerstandsindices und Nierenfunktion

Die chronische Nierenerkrankung ist weiterhin unterdiagnostiziert und ihre Progredienz hin zur Dialysepflichtigkeit ist höchst variabel, was die medizinische Betreuung der betroffenen Patienten, sowie Entscheidungen über etwaige Therapieeskalationen erschwert. Abgesehen von dem Ausmaß der Proteinurie und der Blutdruckkontrolle gibt es keine gesicherten unabhängigen Prädiktoren für die Progression der Erkrankung (Hallan, S. I. et al. 2009). Hierin gründet das wissenschaftliche und klinische Interesse an der Etablierung eines weiteren klinischen Markers zur Abschätzung des Nierenfunktionsverlustes.

Mehrere Autoren postulierten den renalen Widerstandsindex als hierfür geeignet. Ikee et al. untersuchten bei 33 Patienten, die sich einer Nierenbiopsie unterzogen, den Zusammenhang zwischen klinischen Parametern, histopathologischen Befunden und renalen RI. Patienten, bei denen im zweijährigen Follow-up das Serum-Kreatinin um mehr als 50% zunahm, wiesen zu Studienbeginn höhere Widerstandsindices auf (Ikee, R. et al. 2005). Diese Beobachtung steht allerdings nicht in Widerspruch zu unserer Hypothese einer vorwiegend vaskulären Genese der Widerstandsindices, da in der multivariaten Analyse der Ausgangsdaten einzig das Ausmaß der histologisch gesicherten (intrarenalen) Atherosklerose, nicht jedoch andere renale Schädigungen, unabhängig mit den erhöhten RI assoziiert war. Die Arbeitsgruppe um Parolini et al. untersuchte 177 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und beobachtete 86 von ihnen über einen mittleren Zeitraum von $5,9 \pm 2,9$ Jahren nach. Der initial gemessene RI korrelierte mit der glomerulären Filtrationsrate, dem Patientenalter, dem systolischen Blutdruck und dem Ausmaß der Proteinurie zu Studienbeginn. In der multiplen Regressionsanalyse wurde der $RI > 70$ als einziger unabhängiger Prädiktor für die Progredienz der Nierenerkrankung identifiziert (Parolini, C. et al. 2009). In einer Kohorte von 162 chronisch nierenkranken Patienten erkannten auch Radermacher et al. den renalen RI neben der Proteinurie als unabhängigen Risikofaktor für das Voranschreiten der Erkrankung. In diesem Kollektiv stellte sich ein $RI \geq 80$ als entscheidender Grenzwert für das renale Organüberleben heraus (Radermacher, J. et al. 2002). Kritisch zu bemerken bleibt, dass in diesen Arbeiten keine ausreichende Korrektur für Marker systemischer Gefäßschädigungen erfolgte.

Eine Vorarbeit unserer Arbeitsgruppe zeigte in einem Kollektiv von 140 chronisch nierenkranken Patienten, dass der renale RI sowohl mit dem Stadium der chronischen Nierenerkrankung als auch mit systemischen Parametern und Markern der subklinischen Atherosklerose unabhängig assoziiert

ist (Heine, G. H. et al. 2007). Pontremoli et al. benannten den renalen RI als Marker intrarenaler Atherosklerose und beschrieben bei Patienten mit essentieller Hypertonie mit hohen RI-Werten signifikante Korrelationen mit dem Alter, dem systolischen Blutdruck und mit Zeichen des Endorganschadens z.B. der IMT, der Mikroalbuminurie und der linksventrikulären Muskelmasse (Pontremoli, R. et al. 1999). In einem großen Kollektiv hypertensiver Patienten (N=566) identifizierten Tedesco et al. den renalen RI als unabhängigen Marker für morphologische und hämodynamische Veränderungen eines erkrankten Herzkreislaufsystems (Tedesco, M. A. et al. 2007). In ähnlicher Weise wurde der renale Widerstandsindex auch in weiteren Publikationen als Parameter bewertet, der in hohem Maße den Zustand des Gefäßsystems reflektiert, anstatt spezifisch renale Schäden darzustellen: Aus der Untersuchung eines Kollektivs von 291 Patienten mit primärer Hypertonie beschrieben Derchi et al. die Assoziation einer Nierenfunktionseinschränkung sowohl mit einer Impedanzzunahme des Nierengefäßsystems als auch mit Zeichen der generalisierten arteriellen Gefäßsteifigkeit (Derchi, L. E. et al. 2005). Die Arbeitsgruppe um Okura et al. beschrieb den renalen Widerstandsindex als unabhängigen Prädiktor für eine zukünftige Nierenfunktionseinschränkung für Patienten mit arterieller Hypertonie. Bei 112 Patienten wurden zu Studienbeginn unter anderem renale Widerstandsindices gemessen und Cystatin C bestimmt um die Nierenfunktion zu beurteilen. Nach 12 Monaten zeigten sich bei Patienten mit einem anfänglichen renalen $RI > 70$ signifikant erhöhte Cystatin C Werte im Vergleich zu jenen Patienten mit RI Werten unter 70 bei Studienbeginn (Okura, T. et al. 2010). Über 2 Jahre beobachteten Sugiura et al. 311 CKD Patienten und beschrieben in ähnlicher Weise den renalen RI neben Proteinurie und arterieller Hypertonie als unabhängigen Risikofaktor für den Progress der Nierenerkrankung (Sugiura, T. and Wada, A. 2009).

Ähnliche Befunde ergeben sich bei einer Studie unserer Arbeitsgruppe an nierentransplantierten Patienten, bei denen die renalen Widerstandsindices zwar mit dem kardiovaskulären Risikoprofil und subklinischer Atherosklerose, nicht jedoch mit der Nierenfunktion assoziiert sind (Heine, G. H. et al. 2005). Im follow-up dieses Kollektivs bestätigte sich die Hypothese, dass die renalen Widerstandsindices bei Nierentransplantierten nicht als organspezifischer Marker geeignet sind, da sie weniger zuverlässig als etablierte systemische Atherosklerosemarker das Voranschreiten der chronischen Nierenerkrankung vorhersagen (Gerhart, M. K. et al. 2009). Auch die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen unterstreichen diese Meinung. Krumme et al. und Akgul et al. zeigten Assoziationen der renalen Widerstandsindices mit dem Alter des Transplantatempfängers und dem

Pulsdruck, fanden aber keine unabhängige Assoziation mit der Nierenfunktion (Akgul, A. et al. 2009, Krumme, B. et al. 1997). Schwenger et al. beschrieben den dopplersonographisch ermittelten Widerstandsindex als nicht ausreichend spezifisch für die Detektion einer chronischen Transplantatnephropathie (Schwenger, V. and Zeier, M. 2006) und fanden bei 76 nierentransplantierten Patienten signifikante Korrelationen der renalen RI mit dem Alter des Organempfängers und der Pulswellengeschwindigkeit als Parameter der generalisierten Gefäßsteifigkeit, nicht aber mit dem Alter des Organspenders oder der Nierenfunktion (Schwenger, V. et al. 2006).

In unserem chronisch nierenkranken Studienkollektiv zeigt sich für die renalen RI in der univariaten Analyse eine signifikante Korrelation mit der Nierenfunktion, ermittelt anhand der errechneten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) nach MDRD Formel, die auch nach multivariater Korrektur bestehen bleibt. Für die lienalen Widerstandsindices besteht in der univariaten Korrelationsanalyse ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang mit der eGFR, der allerdings im multivariaten Regressionsmodell nicht mehr als unabhängiger Prädiktor fungiert. Die Auswertung der von uns bestimmten DI-RISK Werte bestätigte unsere Ausgangshypothese, dass die Differenz von renalen und lienalen RI, im Gegensatz zu den renalen RI allein, spezifisch mit der Nierenfunktion korreliert.

5.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit war es zu überprüfen, inwiefern es die simultane sonographische Bestimmung renaler und lienaler Widerstandsindices erlaubt, eine spezifische Aussage über renale Schädigungen zu machen. In Zusammenschau der Studienlage bezweifelten wir, dass der renale RI geeignet ist, eine gleichermaßen valide und spezifische Prognoseabschätzung für chronisch nierenkranke Patienten zu treffen, da renale RI großteils extrarenale Faktoren reflektieren. Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen, dass systemisch-atherosklerotische und physiologische Parameter wesentliche unabhängige Einflussgrößen sowohl auf die renalen als auch gleichermaßen auf die lienalen Widerstandsindices sind. Diese Erkenntnis erlaubt es, die Milz als „Korrekturorgan“ in die sonographische Messung einzubeziehen und durch Subtraktion der renalen und lienalen Widerstandsindices die Zielsetzung zu erfüllen, systemische Störgrößen rechnerisch zu eliminieren.

Bei Betrachtung unserer Ausgangshypothesen lässt sich zusammenfassend sagen:

- **Bei chronisch nierenkranken Patienten korrelieren renale und lienale Widerstandsindices signifikant mit extrarenalen Einflussfaktoren wie Lebensalter, Pulsdruck und Markern der systemischen Atherosklerose.**
- **Renale und lienale Widerstandsindices korrelieren mit der errechneten glomerulären Filtrationsrate.**
- **Die Differenz der renalen und lienalen Widerstandsindices („Differences of Resistive Indices in Spleen and Kidney“ DI-RISK) ist spezifisch mit der Nierenfunktion (eGFR), nicht jedoch mit extrarenalen Einflussfaktoren assoziiert.**

In einer longitudinalen Nachbeobachtung der Studienteilnehmer der vorliegenden Dissertationsarbeit soll überprüft werden, ob die DI-RISK Werte spezifischer als die renalen Widerstandsindices die Progression der chronischen Nierenerkrankung vorherzusagen zu vermögen.

6 Literaturverzeichnis

1. **Akgul,A., Sasak,G., Basaran,C., Colak,T., Ozdemir,F.N., and Haberal,M.** (2009) Relationship of renal resistive index and cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Transplant.Proc.* **41**:2835-2837.
2. **Anavekar,N.S., McMurray,J.J., Velazquez,E.J., Solomon,S.D., Kober,L., Rouleau,J.L., White,H.D., Nordlander,R., Maggioni,A., Dickstein,K., Zelenkofske,S., Leimberger,J.D., Califf,R.M., and Pfeffer,M.A.** (2004) Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N.Engl.J.Med.* **351**:1285-1295.
3. **Baigent,C., Landray,M.J., Reith,C., Emberson,J., Wheeler,D.C., Tomson,C., Wanner,C., Krane,V., Cass,A., Craig,J., Neal,B., Jiang,L., Hooi,L.S., Levin,A., Agodoa,L., Gaziano,M., Kasiske,B., Walker,R., Massy,Z.A., Feldt-Rasmussen,B., Krairittichai,U., Ophascharoensuk,V., Fellstrom,B., Holdaas,H., Tesar,V., Wiecek,A., Grobbee,D., de Zeeuw,D., Gronhagen-Riska,C., Dasgupta,T., Lewis,D., Herrington,W., Mafham,M., Majoni,W., Wallendszus,K., Grimm,R., Pedersen,T., Tobert,J., Armitage,J., Baxter,A., Bray,C., Chen,Y., Chen,Z., Hill,M., Knott,C., Parish,S., Simpson,D., Sleight,P., Young,A., and Collins,R.** (2011) The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **377**:2181-2192.
4. **Boeri,D., Derchi,L.E., Martinoli,C., Simoni,G., Sampietro,L., Storace,D., Ponte,L., Calvi,C., Repetto,M., Robaudo,C., and Maiello,M.** (1998) Intrarenal arteriosclerosis and impairment of kidney function in NIDDM subjects. *Diabetologia* **41**:121-124.
5. **Bolognesi,M., Sacerdoti,D., Bombonato,G., Angeli,P., Gerunda,G., Merenda,R., Volpin,R., Iemmolo,R., and Gatta,A.** (1998) Splenic impedance indices: a useful method to monitor patients after liver transplantation? *Hepatology* **27**:674-678.
6. **Bolognesi,M., Sacerdoti,D., Merkel,C., Gerunda,G., Maffei-Faccioli,A., Angeli,P., Jemmolo,R.M., Bombonato,G., and Gatta,A.** (1996) Splenic Doppler impedance indices:

influence of different portal hemodynamic conditions. *Hepatology* **23**:1035-1040.

7. **Boozari,B., Gebel,M., Bahr,M.J., Manns,M.P., Strassburg,C.P., Bleck,J.S., Klempnauer,J., and Nashan,B.** (2005) Changes of duplex parameters and splenic size in liver transplant recipients during a long period of observation. *World J.Gastroenterol.* **11**:6787-6791.
8. **Brenner,B.M., Meyer,T.W., and Hostetter,T.H.** (1982) Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N.Engl.J.Med.* **307**:652-659.
9. **Bude,R.O. and Rubin,J.M.** (1999) Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology* **211**:411-417.
10. **Claudon,M., Barnewolt,C.E., Taylor,G.A., Dunning,P.S., Gobet,R., and Badawy,A.B.** (1999) Renal blood flow in pigs: changes depicted with contrast-enhanced harmonic US imaging during acute urinary obstruction. *Radiology* **212**:725-731.
11. **Cohn,J.N., Quyyumi,A.A., Hollenberg,N.K., and Jamerson,K.A.** (2004) Surrogate markers for cardiovascular disease: functional markers. *Circulation* **109**:IV31-IV46.
12. **Collins,A.J., Foley,R.N., Herzog,C., Chavers,B.M., Gilbertson,D., Ishani,A., Kasiske,B.L., Liu,J., Mau,L.W., McBean,M., Murray,A., St Peter,W., Guo,H., Li,Q., Li,S., Li,S., Peng,Y., Qiu,Y., Roberts,T., Skeans,M., Snyder,J., Solid,C., Wang,C., Weinhandl,E., Zaun,D., Arko,C., Chen,S.C., Dalleska,F., Daniels,F., Dunning,S., Ebben,J., Frazier,E., Hanzlik,C., Johnson,R., Sheets,D., Wang,X., Forrest,B., Constantini,E., Everson,S., Eggers,P.W., and Agodoa,L.** (2010) Excerpts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am.J.Kidney Dis.* **55**:S1-S7.
13. **Derchi,L.E., Leoncini,G., Parodi,D., Viazzi,F., Martinoli,C., Ratto,E., Vettoretti,S., Vaccaro,V., Falqui,V., Tomolillo,C., Deferrari,G., and Pontremoli,R.** (2005) Mild renal dysfunction and renal vascular resistance in primary hypertension. *Am.J.Hypertens.* **18**:966-

971.

14. **Derchi,L.E., Martinoli,C., Saffioti,S., Pontremoli,R., De Micheli,A., and Bordone,C.** (1994) Ultrasonographic imaging and Doppler analysis of renal changes in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Acad.Radiol.* **1**:100-105.
15. **Drueke,T.B., Locatelli,F., Clyne,N., Eckardt,K.U., Macdougall,I.C., Tsakiris,D., Burger,H.U., and Scherhag,A.** (2006) Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N.Engl.J.Med.* **355**:2071-2084.
16. **Eleid,M.F., Lester,S.J., Wiedenbeck,T.L., Patel,S.D., Appleton,C.P., Nelson,M.R., Humphries,J., and Hurst,R.T.** (2010) Carotid ultrasound identifies high risk subclinical atherosclerosis in adults with low framingham risk scores. *J.Am.Soc.Echocardiogr.* **23**:802-808.
17. **Gerhart,M.K., Seiler,S., Grun,O.S., Rogacev,K.S., Fliser,D., and Heine,G.H.** (2009) Indices of systemic atherosclerosis are superior to ultrasound resistance indices for prediction of allograft survival. *Nephrol.Dial.Transplant.*
18. **Go,A.S., Chertow,G.M., Fan,D., McCulloch,C.E., and Hsu,C.Y.** (2004) Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N.Engl.J.Med.* **351**:1296-1305.
19. **Hallan,S.I., Ritz,E., Lydersen,S., Romundstad,S., Kvenild,K., and Orth,S.R.** (2009) Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J.Am.Soc.Nephrol.* **20**:1069-1077.
20. **Heine,G.H., Gerhart,M.K., Ulrich,C., Kohler,H., and Girndt,M.** (2005) Renal Doppler resistance indices are associated with systemic atherosclerosis in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* **68**:878-885.
21. **Heine,G.H., Reichart,B., Ulrich,C., Kohler,H., and Girndt,M.** (2007) Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney

- disease? *Nephrol.Dial.Transplant.* **22**:163-170.
22. **Hemmelgarn,B.R., Manns,B.J., Lloyd,A., James,M.T., Klarenbach,S., Quinn,R.R., Wiebe,N., and Tonelli,M.** (2010) Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* **303**:423-429.
23. **Ikee,R., Kobayashi,S., Hemmi,N., Imakiire,T., Kikuchi,Y., Moriya,H., Suzuki,S., and Miura,S.** (2005) Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am.J.Kidney Dis.* **46**:603-609.
24. **Ishimura,E., Nishizawa,Y., Kawagishi,T., Okuno,Y., Kogawa,K., Fukumoto,S., Maekawa,K., Hosoi,M., Inaba,M., Emoto,M., and Morii,H.** (1997) Intrarenal hemodynamic abnormalities in diabetic nephropathy measured by duplex Doppler sonography. *Kidney Int.* **51**:1920-1927.
25. **K/DOQI** (2002) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am.J.Kidney Dis.* **39**:S1-266.
26. **Kahraman,S., Genctoy,G., Cil,B., Yilmaz,R., Arici,M., Altun,B., Erdem,Y., Yasavul,U., Bakkaloglu,M., Turgan,C., and Caglar,S.** (2004) Prediction of renal allograft function with early Doppler ultrasonography. *Transplant.Proc.* **36**:1348-1351.
27. **Kang,D.H., Kanellis,J., Hugo,C., Truong,L., Anderson,S., Kerjaschki,D., Schreiner,G.F., and Johnson,R.J.** (2002) Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease. *J.Am.Soc.Nephrol.* **13**:806-816.
28. **Keogan,M.T., Kliwer,M.A., Hertzberg,B.S., Delong,D.M., Tupler,R.H., and Carroll,B.A.** (1996) Renal resistive indexes: variability in Doppler US measurement in a healthy population. *Radiology* **199**:165-169.
29. **Krumme,B.** (2006) Renal Doppler sonography--update in clinical nephrology. *Nephron Clin.Pract.* **103**:c24-c28.

30. **Krumme,B., Blum,U., Schwertfeger,E., Flugel,P., Hollstin,F., Schollmeyer,P., and Rump,L.C.** (1996) Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int.* **50**:1288-1292.
31. **Krumme,B., Grotz,W., Kirste,G., Schollmeyer,P., and Rump,L.C.** (1997) Determinants of intrarenal Doppler indices in stable renal allografts. *J.Am.Soc.Nephrol.* **8**:813-816.
32. **Lambers Heerspink,H.J., Brantsma,A.H., de Zeeuw,D., Bakker,S.J., de Jong,P.E., and Gansevoort,R.T.** (2008) Albuminuria assessed from first-morning-void urine samples versus 24-hour urine collections as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality. *Am.J.Epidemiol.* **168**:897-905.
33. **Levey,A.S., Coresh,J., Greene,T., Marsh,J., Stevens,L.A., Kusek,J.W., and Van Lente,F.** (2007) Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin.Chem.* **53**:766-772.
34. **Lim,H.K., Lee,W.J., Kim,S.H., Lee,S.J., Choi,S.H., Park,H.S., Do,Y.S., Choo,S.W., and Choo,I.W.** (1999) Splanchnic arterial stenosis or occlusion: diagnosis at Doppler US. *Radiology* **211**:405-410.
35. **Masulli,M., Mancini,M., Liuzzi,R., Daniele,S., Mainenti,P.P., Vergara,E., Genovese,S., Salvatore,M., and Vaccaro,O.** (2009) Measurement of the intrarenal arterial resistance index for the identification and prediction of diabetic nephropathy. *Nutr.Metab Cardiovasc.Dis.* **19**:358-364.
36. **Moghazi,S., Jones,E., Schroepple,J., Arya,K., McClellan,W., Hennigar,R.A., and O'Neill,W.C.** (2005) Correlation of renal histopathology with sonographic findings. *Kidney Int.* **67**:1515-1520.
37. **Murphy,M.E. and Tublin,M.E.** (2000) Understanding the Doppler RI: impact of renal arterial distensibility on the RI in a hydronephrotic ex vivo rabbit kidney model. *J.Ultrasound Med.* **19**:303-314.

38. **O'Leary,D.H., Polak,J.F., Kronmal,R.A., Manolio,T.A., Burke,G.L., and Wolfson,S.K., Jr.** (1999) Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N.Engl.J.Med.* **340**:14-22.
39. **Okura,T., Kurata,M., Irita,J., Enomoto,D., Jotoku,M., Nagao,T., Koresawa,M., Kojima,S., Hamano,Y., Mashiba,S., Miyoshi,K., and Higaki,J.** (2010) Renal resistance index is a marker of future renal dysfunction in patients with essential hypertension. *J.Nephrol.* **23**:175-180.
40. **Okura,T., Watanabe,S., Miyoshi,K., Fukuoka,T., and Higaki,J.** (2004) Intrarenal and carotid hemodynamics in patients with essential hypertension. *Am.J.Hypertens.* **17**:240-244.
41. **Olin,J.W., Piedmonte,M.R., Young,J.R., DeAnna,S., Grubb,M., and Childs,M.B.** (1995) The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. *Ann.Intern.Med.* **122**:833-838.
42. **Parolini,C., Noce,A., Staffolani,E., Giarrizzo,G.F., Costanzi,S., and Splendiani,G.** (2009) Renal resistive index and long-term outcome in chronic nephropathies. *Radiology* **252**:888-896.
43. **Petersen,L.J., Petersen,J.R., Tolleruphuus,U., Ladefoged,S.D., Mehlsen,J., and Jensen,H.A.** (1997) The pulsatility index and the resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure. *Nephrol.Dial.Transplant.* **12**:1376-1380.
44. **Pignoli,P. and Longo,T.** (1986) Ultrasound evaluation of atherosclerosis. Methodological problems and technological developments. *Eur.Surg.Res.* **18**:238-253.
45. **Platt,J.F., Rubin,J.M., Ellis,J.H., and DiPietro,M.A.** (1989) Duplex Doppler US of the kidney: differentiation of obstructive from nonobstructive dilatation. *Radiology* **171**:515-517.
46. **Pontremoli,R., Viazzi,F., Martinoli,C., Ravera,M., Nicoletta,C., Berruti,V., Leoncini,G.,**

- Ruello,N., Zagami,P., Bezante,G.P., Derchi,L.E., and Deferrari,G. (1999) Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrol.Dial.Transplant.* **14**:360-365.
47. **Radermacher,J., Chavan,A., Bleck,J., Vitzthum,A., Stoess,B., Gebel,M.J., Galanski,M., Koch,K.M., and Haller,H.** (2001) Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N.Engl.J.Med.* **344**:410-417.
48. **Radermacher,J., Chavan,A., Schaffer,J., Stoess,B., Vitzthum,A., Kliem,V., Rademaker,J., Bleck,J., Gebel,M.J., Galanski,M., and Brunkhorst,R.** (2000) Detection of significant renal artery stenosis with color Doppler sonography: combining extrarenal and intrarenal approaches to minimize technical failure. *Clin.Nephrol.* **53**:333-343.
49. **Radermacher,J., Ellis,S., and Haller,H.** (2002) Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* **39**:699-703.
50. **Radermacher,J., Mengel,M., Ellis,S., Stuht,S., Hiss,M., Schwarz,A., Eisenberger,U., Burg,M., Luft,F.C., Gwinner,W., and Haller,H.** (2003) The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N.Engl.J.Med.* **349**:115-124.
51. **Ronco,C., Haapio,M., House,A.A., Anavekar,N., and Bellomo,R.** (2008) Cardiorenal syndrome. *J.Am.Coll.Cardiol.* **52**:1527-1539.
52. **Saracino,A., Santarsia,G., Latorraca,A., and Gaudio,V.** (2006) Early assessment of renal resistance index after kidney transplant can help predict long-term renal function. *Nephrol.Dial.Transplant.* **21**:2916-2920.
53. **Schwenger,V., Keller,T., Hofmann,N., Hoffmann,O., Sommerer,C., Nahm,A.M., Morath,C., Zeier,M., and Krumme,B.** (2006) Color Doppler indices of renal allografts depend on vascular stiffness of the transplant recipients. *Am.J.Transplant.* **6**:2721-2724.
54. **Schwenger,V. and Zeier,M.** (2006) Contrast-enhanced sonography as early diagnostic tool of chronic allograft nephropathy. *Nephrol.Dial.Transplant.* **21**:2694-2696.

55. **Schwerk,W.B., Restrepo,I.K., and Prinz,H.** (1993) [Semiquantitative analysis of intrarenal arterial Doppler flow spectra in healthy adults]. *Ultraschall Med.* **14**:117-122.
56. **Singh,A.K., Szczech,L., Tang,K.L., Barnhart,H., Sapp,S., Wolfson,M., and Reddan,D.** (2006) Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N.Engl.J.Med.* **355**:2085-2098.
57. **Splendiani,G., Parolini,C., Fortunato,L., Sturniolo,A., and Costanzi,S.** (2002) Resistive index in chronic nephropathies: predictive value of renal outcome. *Clin.Nephrol.* **57**:45-50.
58. **Stein,J.H., Korcarz,C.E., Hurst,R.T., Lonn,E., Kendall,C.B., Mohler,E.R., Najjar,S.S., Rembold,C.M., and Post,W.S.** (2008) Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J.Am.Soc.Echocardiogr.* **21**:93-111.
59. **Sugiura,T. and Wada,A.** (2009) Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrol.Dial.Transplant.* **24**:2780-2785.
60. **Tedesco,M.A., Natale,F., Mocerino,R., Tassinario,G., and Calabro,R.** (2007) Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. *J.Hum.Hypertens.* **21**:291-296.
61. **Terry,J.D., Rysavy,J.A., and Frick,M.P.** (1992) Intrarenal Doppler: characteristics of aging kidneys. *J.Ultrasound Med.* **11**:647-651.
62. **Touboul,P.J., Hennerici,M.G., Meairs,S., Adams,H., Amarenco,P., Bornstein,N., Csiba,L., Desvarieux,M., Ebrahim,S., Fatar,M., Hernandez,H.R., Jaff,M., Kownator,S., Prati,P., Rundek,T., Sitzer,M., Schminke,U., Tardif,J.C., Taylor,A., Vicaut,E., Woo,K.S., Zannad,F., and Zureik,M.** (2007) Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc.Dis.* **23**:75-80.

63. **Tublin,M.E., Bude,R.O., and Platt,J.F.** (2003) Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *AJR Am.J.Roentgenol.* **180**:885-892.
64. **Tublin,M.E., Tessler,F.N., and Murphy,M.E.** (1999) Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology* **213**:258-264.
65. **Zeller,T., Frank,U., Muller,C., Burgelin,K., Sinn,L., Bestehorn,H.P., Cook-Bruns,N., and Neumann,F.J.** (2003) Predictors of improved renal function after percutaneous stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. *Circulation* **108**:2244-2249.

7 Publikation und Dank

Die sonographischen Untersuchungsergebnisse wurden auf Jahrestagungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften präsentiert.

Publizierte Abstracts / Kongressbeiträge:

Herath E., Grün O., Fliser D., Heine G.H. (2009): DI-RISK („Differences of Resistive Indices in Spleen and Kidney“) Werte sind im Gegensatz zu renalen Widerstandsindices bei CKD Patienten selektiv mit der Nierenfunktion assoziiert. (*Posterpräsentation 33. Dreiländertreffen, Salzburg, „Ultraschall in der Medizin“ 2009*)

Herath E., Weihrauch A., Grün O., Fliser D., Heine G.H. (2010): „Differences of resistive indices in spleen and kidney“ - Werte sind bei chronisch nierenkranken Patienten selektiv mit der Nierenfunktion assoziiert. (*Freier Vortrag 116. Kongress der DGIM, Wiesbaden, Supplement 1 2010*)

Die Ergebnisse der Dissertation wurden in dem Manuskript: **Herath E. / Grün O. S., Weihrauch A., Flügge F., Rogacev K.S., Fliser D., Heine G.H. (2011)** „Does the measurement of the difference of resistive indices in spleen and kidney (DI-RISK) allow a selective assessment of chronic kidney injury?“ zusammengestellt und bei der Zeitschrift *Radiology* eingereicht. Zum Zeitpunkt der Abgabe der Dissertation befindet sich dieses im zweiten review Verfahren.

Darüber hinaus hat die Verfasserin dieser Dissertation alle Patienten in die prospektive CARE FOR HOME Studie eingeschlossen; Teilergebnisse dieser Studie wurden inzwischen publiziert:

Rogacev K.S., Seiler S., Zawada A.M., Reichard B., Herath E., Roth D., Ulrich C., Fliser D., Heine G.H. (2011): “CD14++CD16+ monocytes and cardiovascular outcome in patients with chronic kidney disease.” (*European Heart Journal 2011 Jan;32(1):84-92*)

Ausdrücklich gilt mein besonderen Dank, meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Gunnar Heine, der durch seine tatkräftige, stete Unterstützung zum Entstehen und Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Darüber hinaus möchte ich ihm herzlich für die großen und kleinen Orientierungshilfen danken und nicht zuletzt für das freundschaftliche Verhältnis, dass sich seit Beginn dieser Arbeit entwickeln konnte.

Danke, Herrn Prof. Dr. med. Danilo Fliser, für die Möglichkeit der Promotion in der Inneren Medizin IV.

Danke Kyrill für deine „Vermittlung“, Sarah fürs geduldige Üben am Ultraschallgerät und Oli für viel Lustiges.

Danke, an alle Patienten die sich bereiterklärt haben an der Studie teilzunehmen, an das komplette Team der nephrologischen Abteilung, insbesondere der nephrologischen Ambulanz und an meine Arbeitsgruppe, die AG1 der Inneren Medizin IV, es hat Spaß gemacht mit Euch zu arbeiten!

Ich danke, meiner Familie für die Unterstützung während des Studiums und in allen anderen Lebenslagen. Ebenso meinen guten Freunden hier für eine tolle Studienzeit, all die schönen Erlebnisse und unvergessliche Momente. Durch Euch ist Homburg Heimat geworden!

Mein größter persönlicher Dank geht an Niko - trotz allem, für alles!

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Esther Herath
Geburtsdatum:	20. Juli 1983
Geburtsort:	Kassel
Eltern:	Astrid Herath; Diplom Ingenieurin Harald Herath; Arzt

Schulbildung

1989 bis 1994	Reformschule Kassel
1994 bis 2000	Offene Schule Kassel-Waldau
2000 bis 2003	Gymnasiale Oberstufe Jacob-Grimm Schule in Kassel
Juni 2003	Abitur
2003 bis 2004	Freiwilliges Sozialprojekt „Casa de Apoio“ in Belo Horizonte, Brasilien

Hochschulstudium

Seit 10/2004	Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes in Homburg
März 2007	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Homburg
Februar 2010	Beginn des Praktischen Jahres Neurologie, Universitätsklinikum des Saarlandes Chirurgie, St. John's New Foundland Kanada Chirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes Innere Medizin, Universitätsklinikum des Saarlandes
Mai 2011	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Homburg
Juni 2011	Approbation als Ärztin

9 Anhang

9.1 Abkürzungsverzeichnis

A.; Aa.	Arterie; Arterien
Abb.	Abbildung
ADPKD	Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung ("autosomal dominant polycystic kidney disease")
BMI	Body - Mass – Index
c	Schallgeschwindigkeit
CKD	chronische Nierenerkrankung („chronic kidney disease“)
cm	Centimeter
cos	Kosinus
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung ("cardiovascular disease")
DI- RISK	Differenz der Widerstandsindices in Milz und Nieren ("Differences of resistive indices in spleen and kidney")
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
eGFR	errechnete glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm

f	Frequenz
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GN	Glomerulonephritis
IMT	Intima-Media-Dicke („Intima-Media-Thickness“)
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
kg	Kilogramm
max.	maximal
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MHz	Megahertz
mm	Millimeter
p	p-Wert; Signifikanzniveau
PP	Pulsdruck („Pulse Pressure“)
r	Korrelationskoeffizient
RAAS	Renin - Angiotensin - Aldosteron - System
RI	Widerstandsindex („Resistive Index“)
RR _{dias}	diastolischer Blutdruck

RR _{syst}	systolischer Blutdruck
resp.	respektive
Tab.	Tabelle
v	Geschwindigkeit
V.; Vv.	Vene; Venen
vgl.	vergleiche
vs.	versus

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Exemplarisches Schema von dopplersonographischen Flusskurven. Die Abszisse steht für die Zeit, die Ordinate für die Blutflussgeschwindigkeit, die beiden Pfeile bemessen die maximale systolische (+) bzw. enddiastolische (*) Geschwindigkeit während eines Herzzyklus.....	11
Abb. 2: Duplexsonographische Messung der Widerstandsindices in der rechten Niere eines gesunden Probanden. Der RI beträgt 0,57	17
Abb. 3: Duplexsonographische Messung der lienalen Widerstandsindices eines gesunden Probanden. Der RI beträgt 0,49 (gleicher Proband wie Abb. 2)	17
Abb. 4: Sonographische Darstellung der distalen A. carotis communes mit Bulbus eines gesunden Probanden im Longitudinalschnitt. Jeweils 1, 2 und 3 cm proximal des Bulbus wurde die IMT an der Hinterwand gemessen	18
Abb. 5: Zusammensetzung der Patienten entsprechend der Ätiologie der chronischen Niereninsuffizienz (N=132)	25
Abb. 6: Histogramm der Häufigkeitsverteilung der renalen Widerstandsindices (RI)	27
Abb. 7: Histogramm der Häufigkeitsverteilung der lienalen Widerstandsindices (RI).....	28
Abb. 8: Histogramm der Häufigkeitsverteilung der errechneten DI-RISK.....	29
Abb. 9: Lineare Korrelation zwischen renalen Resistive Index (RI) und Lebensalter (N=132)	30
Abb. 10: Lineare Korrelation zwischen lienalen Resistive Index (RI) und Lebensalter (N=132).....	30
Abb. 11: Lineare Korrelation zwischen DI-RISK und Lebensalter (N=132)	31
Abb. 12: Lineare Korrelation zwischen renalen RI und Pulsdruck (N=132).....	32
Abb. 13: Lineare Korrelation zwischen lienalen RI und Pulsdruck (N=132)	32
Abb. 14: Lineare Korrelation zwischen DI-RISK und Pulsdruck (N=132)	33

Abb. 15: Lineare Korrelation zwischen renalen RI und Intima-Media-Dicke der Aa. carotides communes (N=120)	34
Abb. 16: Lineare Korrelation zwischen lienalen RI und Intima-Media-Dicke der Aa. carotides communes (N=120)	35
Abb. 17: Lineare Korrelation zwischen DI-RISK und Intima-Media-Dicke der Aa. carotides communes (N=120).....	36
Abb. 18: Lineare Korrelation zwischen renalen RI und errechneter glomerulärer Filtrationsrate (N=132).....	37
Abb. 19: Lineare Korrelation zwischen lienalen RI und errechneter glomerulärer Filtrationsrate (N=132).....	37
Abb. 20: Lineare Korrelation zwischen DI-RISK und errechneter glomerulärer Filtrationsrate (N=132)	38

9.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: KDOQI-Stadien der chronischen Nierenerkrankung (K/DOQI 2002)	6
Tab. 2: Grenzwerte für Normo-, Mikro-, und Makroalbuminurie in mg/g. m=männlich, w=weiblich (KDOQI).....	7
Tab. 3: Patientencharakteristika, angegeben sind Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie Minimal- und Maximalwerte.....	26
Tab. 4: Multiple lineare Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable: mittlerer RI Nieren. B: Nicht standardisierter Koeffizient, beta: standardisierter Koeffizient	39
Tab. 5: Multiple lineare Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable: mittlerer RI Milz. B: Nicht standardisierter Koeffizient, beta: standardisierter Koeffizient.....	40
Tab. 6: Multiple lineare Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable: mittlerer DI-RISK. B: Nicht standardisierter Koeffizient, beta: standardisierter Koeffizient.....	41

9.4 Fragebogen

Untersuchungsdatum _____

Proband _____ Geburtsdatum _____ Geschlecht _____

1) Hatten Sie jemals Schmerzen oder Beschwerden in Ihrem Brustkorb?

☐ Ja

☐ Nein (*falls Nein, bitte Fragen 2-9 überspringen, weiter mit 10*)

2) Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Bergangehen oder raschen Gehen?

☐ Ja

☐ Nein (*falls Nein, weiter mit Frage 9*)

☐ Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.

3) Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?

☐ Ja

☐ Nein

4) Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?

☐ Ich halte an oder laufe langsamer

☐ Ich laufe weiter (*weiter mit Frage 9*)

Bei Benutzung von Nitrospray: „Ich halte an oder laufe langsamer“ ankreuzen.

5) Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesem Schmerzen oder diesen Beschwerden?

☐ Es kommt zu einer Erleichterung

☐ Es kommt zu keiner Erleichterung (*weiter mit Frage 9*)

6) Wie rasch?

☐ Innerhalb von 10 Minuten.

☐ Nicht innerhalb von 10 Minuten (*weiter mit Frage 9*).

7) Zeigen Sie mir bitte, wo die Schmerzen oder die Beschwerden lokalisiert sind.

☐ Sternum (oberes oder mittleres Drittel)

☐ Sternum (unteres Drittel)

☐ Linksseitige vordere Brustwand

☐ Linker Arm

(*alle Angaben notieren*)

8) Haben Sie diese Schmerzen oder Beschwerden sonstwo?

☐ Ja (Wo? _____)

☐ Nein

9) Hatten Sie jemals einen schweren Schmerz über die Vorderseite Ihres Brustkorbes, der über dreißig Minuten oder länger anhielt?

☐ Ja

☐ Nein

10) Bekommen Sie Schmerzen beim Gehen in einem oder beiden Bein?

☐ Ja

☐ Nein (*falls nein, weiter mit Frage 19*)

11) Begann dieser Schmerz jemals beim Stehen in Ruhe oder beim Sitzen?

☐ Ja (*falls ja, weiter mit Frage 19*)

☐ Nein

12) Wo im Bein empfinden Sie diesen Schmerz?

☐ Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel ein.

☐ Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel nicht ein (*weiter Frage 19*)

13) Bekommen Sie diesen Schmerz beim Bergangehen oder raschen Gehen?

☐ Ja

☐ Nein (*falls nein, weiter mit Frage 19*)

☐ Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.

14) Bekommen Sie diesen Schmerz beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?

☐ Ja

☐ Nein

15) Ist der Schmerz jemals während des Gehens verschwunden?

☐ Ja (*falls ja, weiter mit Frage 19*)

☐ Nein

16) Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?

☐ Ich halte an oder laufe langsamer

☐ Ich laufe weiter (*weiter mit Frage 19*)

17) Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesem Schmerzen oder diesen Beschwerden?

☐ Es kommt zu einer Erleichterung

☐ Es kommt zu keiner Erleichterung (*weiter mit Frage 19*)

18) Wie rasch?

☐ Innerhalb von 10 Minuten.

☐ Nicht innerhalb von 10 Minuten

19) Hatten Sie jemals einen Herzinfarkt, eine Bypass-Operation oder eine Aufdehnung von Herzkranzgefäßen mittels Herzkatheter?

☐ Ja (Details _____)

☐ Nein

20) Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Beschwerden, die länger als 24 Stunden angehalten haben?

☐ Ja (Details _____)

☐ Nein

21) Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Beschwerden, die kürzer als 24 Stunden angehalten haben, oder plötzlichen Sehverlust über weniger als 24 Stunden?

☐ Ja (Details _____)

☐ Nein

22) Sind Ihre Halsschlagadern operiert oder mittels Katheter aufgedehnt?

☐ Ja (Details _____)

☐ Nein

23) Sind Ihre Becken- oder Beinschlagadern mittels Bypass operiert oder aufgedehnt (dies umfasst keine Krampfader-OP)?

☐ Ja (Details _____)

☐ Nein

24) Ist bei Ihnen eine bösartige Tumorerkrankung oder eine chronische Entzündungserkrankung, etwa eine chronische Darmentzündung oder eine chronische Leberentzündung bekannt?

☐ Ja (Details _____)

☐ Nein

25) Hatten Sie in den letzten fünf Tagen einen akuten Infekt?

☐ Ja, ohne Fieber $>38,5^{\circ}\text{C}$

☐ Ja, mit Fieber $>38,5^{\circ}\text{C}$

☐ Nein

26) Haben Sie jemals geraucht?

☐ Ja

☐ Nein (*weiter mit Frage 31*)

27) Rauchen Sie aktuell?

☐ Ja (*weiter mit Frage 29*)

☐ Nein

28) Wann haben Sie die letzte Zigarette geraucht?

29) Wie viele Jahre haben Sie insgesamt geraucht?

30) Wie viele Päckchen haben Sie durchschnittlich am Tag über all diese Jahre geraucht?

31) Hat Ihr Vater oder Ihre Mutter einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor der 60. Lebensjahr erlitten?

☐ Ja

☐ Nein

32) Hat eines oder mehrere Ihrer Geschwister einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor dem 60. Lebensjahr erlitten?

☐ Ja

☐ Nein

33) Ist bei Ihnen ein Diabetes mellitus bekannt?

☐ Ja

☐ Nein (*weiter mit Frage 35*)

34) Wie ist der Diabetes mellitus behandelt?

☐ Insulin

☐ blutzuckersenkende Tabletten

☐ Diät

35) An wie vielen Tagen der Woche betätigen Sie sich mind. 30 min sportlich in einem Ausmaß, dass Sie ins Schwitzen kommen? (falls „0“, weiter Frage 37)

36) Welche Sportarten betrieben Sie hierbei mindestens einmal die Woche?

37a) Waren Sie zum Zeitpunkt der Blutentnahme über mindestens acht Stunden nüchtern (nüchtern schließt Nahrung und Kaffee aus)?

☐ Ja

☐ Nein

37b) Waren Sie zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung über mindestens acht Stunden nüchtern?

☐ Ja

☐ Nein

38) Seit wann ist bei Ihnen eine Nierenerkrankung bekannt?

39) Wenn Sie das letzte Jahr betrachten, wieviele Gläser Alkohol haben Sie durchschnittlich pro Woche, also von Montag bis Sonntag, getrunken? Wir betrachten 0,35 l Bier, 0,120 l (ein "Achtel") Wein oder 45 ml Spirituosen als ein Glas Alkohol.

Gesamt _____ Gläser

Bier _____ Gläser

Rotwein Gläser

Weißwein _____ Gläser

Spirituosen _____ Gläser

40) Nehmen Sie regelmäßig (seit mindestens 14 Tagen täglich) oder gelegentlich (mindestens einmal in den letzten 14 Tagen) Medikamente oder Hormonpräparate ein?

☐ Ja

☐ Nein

42) Wie heißen diese Medikamente oder Hormonpräparate?

43. Dürfen wir in einem, drei und fünf Jahren mit Ihnen, Ihren Angehörigen und / oder Ihrem Hausarzt telefonischen Kontakt aufnehmen, um uns nach Ihrem Gesundheitszustand zu

erkundigen?

Mit Patient	<input type="radio"/>	Ja	Telefonnummer
	<input type="radio"/>	Nein	
Mit Angehörigen	<input type="radio"/>	Ja	Name/Telefonnummer
	<input type="radio"/>	Nein	
Mit Hausarzt	<input type="radio"/>	Ja	Name/Telefonnummer
	<input type="radio"/>	Nein	